

# réalités

■ Bimestriel  
Novembre 2018

n° 194

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

**Maladie de Willebrand et grossesse**

**Stimulation ovarienne : quoi de neuf ?**

**L'entretien postnatal précoce : une évidence ?!**

**La chronobiologie : la nouvelle science du vivant**

**Anorexie mentale et infertilité : quelle prise en charge ?**

**L'intelligence artificielle pour une prise en charge  
personnalisée et efficace en assistance médicale  
à la procréation**



## COMITÉ SCIENTIFIQUE

Dr J. Belaisch-Allart, Pr P. Bernard,  
Pr Y. Dumez, Pr R. Frydman, Pr B. Hedon,  
Pr J.-N. Hugues, Pr B. Jacquetin,  
Pr P. Madelenat, Pr L. Mandelbrot,  
Pr G. Mellier, Pr J. Milliez, Pr X. Monrozies,  
Pr J.-F. Oury, Pr I. Nisand, Pr L. Piana,  
Pr D. Querleu, Dr P. Von Théobald

## COMITÉ DE LECTURE

Dr N. Bricout, Dr Ph. Descamps, Pr B. Deval,  
Dr O. Feraud, Dr J.-N. Guglielmina, Dr J. Jacob,  
Dr D. Luton, Dr O. Jourdain, Dr O. Multon,  
Dr M.H. Poissonnier, Pr C. Quereux,  
Dr F. Reyat, Dr J. Salvat

## RÉDACTEUR EN CHEF

Pr O. Sibony

## DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

## SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

## RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

## MAQUETTISTE

D. Plaisance

## PUBLICITÉ

D. Chargy

## RÉALITÉS EN GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

est édité par Performances Médicales  
91, avenue de la République  
75540 Paris Cedex 11  
Tél. 01 47 00 67 14, Fax: 01 47 00 69 99  
E-mail: info@performances-medicales.com

## IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence  
Commission Paritaire : 0322 T 81367  
ISSN : 1264-8809  
Dépôt légal : 4<sup>e</sup> trimestre 2018

## Sommaire

Novembre 2018

n° 194



## FERTILITÉ

- 3 Stimulation ovarienne :  
quoi de neuf ?**  
S. Fay

## PÉRINATALITÉ

- 8 L'entretien postnatal précoce :  
une évidence ?!**  
C. Blanchot-Isola,  
D. Capgras-Baberon, A. Lefèvre,  
M.-H. Orliaguet

## MISE AU POINT

- 14 La chronobiologie :  
la nouvelle science du vivant**  
C. Maggioni

## REPRODUCTION

- 20 Anorexie mentale et infertilité :  
quelle prise en charge ?**  
I. Cedrin-Durnerin

## OBSTÉTRIQUE

- 25 Maladie de Willebrand  
et grossesse**  
C. Paris

## CONGRÈS

- 29 L'intelligence artificielle  
pour une prise en charge  
personnalisée et efficace  
en assistance médicale  
à la procréation**  
S. Hamamah, S. Mallard

Un bulletin d'abonnement  
est en page 7.

Image de couverture :  
© Grachikova Larisa/shutterstock.com

## Fertilité

# Stimulation ovarienne : quoi de neuf ?

**RÉSUMÉ :** En fécondation *in vitro*, les effets délétères de la stimulation ovarienne sur l'endomètre sont connus, ainsi que le risque de survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Il est vrai que les progrès de la cryobiologie ont récemment bouleversé les pratiques. Le bénéfice de la vitrification embryonnaire comparée à la congélation lente est démontré par de nombreuses études à tous les stades. Par ailleurs, les connaissances actuelles sont rassurantes en ce qui concerne les risques obstétricaux et néonataux après transfert d'embryons congelés.

Au vu de toutes ces données récentes, le choix de désynchroniser la stimulation ovarienne du transfert embryonnaire se répand et les indications s'élargissent. Ainsi, le choix du protocole antagoniste avec déclenchement de l'ovulation par agoniste de la GnRH est de plus en plus indiqué, afin de pouvoir congeler toute la cohorte embryonnaire et transférer les embryons sur un autre cycle. Les résultats en termes de taux d'implantation sont très prometteurs et cette pratique pourrait peut-être, à court ou moyen terme, concerner la quasi-totalité des patientes.



**S. FAY**

Service de Gynécologie-Obstétrique  
et médecine de reproduction,  
Hôpital Foch, SURESNES.

L'objectif principal de la stimulation ovarienne en vue d'une fécondation *in vitro* (FIV) est d'initier et soutenir artificiellement la croissance des follicules sélectionnables (classe 5) jusqu'au stade pré-ovulatoire (entre 16 et 22 mm). L'utilisation de FSH (*Follicle-Stimulating Hormone*) associée ou non à de la LH (*Luteinizing Hormone*) est nécessaire dans ce but. La stimulation a pour effet de reproduire l'élévation intercyclique de la FSH dans un premier temps, puis de la prolonger afin de maintenir la croissance des follicules sélectionnables ainsi recrutés. Enfin, le déclenchement de l'ovulation par administration d'hCG (*Human Chorionic Gonadotrophin*) ou d'agoniste de la GnRH (*Gonadotropin-Releasing Hormone*) vise à reproduire la décharge ovulante de LH.

L'obtention d'un nombre maximal de follicules matures en fin de stimulation est nécessaire pour espérer recueillir un nombre d'ovocytes et donc d'embryons suffisant afin de pouvoir sélectionner le ou les embryons ayant le meilleur potentiel pour le transfert embryonnaire.

### Quels sont les principaux effets secondaires de la stimulation ovarienne en vue d'une FIV ?

L'hyperstimulation ovarienne secondaire aux injections de gonadotrophines est recherchée en FIV. Cependant, elle a également pour principales conséquences deux effets négatifs, sujets de recherche au cœur de l'actualité depuis quelques années.

>>> En effet, le principal risque est que l'hyperstimulation ovarienne devienne non contrôlée, complication iatrogène redoutée car pouvant engager le pronostic vital. De nombreux facteurs de risque avant et en cours de stimulation ovarienne ont été définis afin d'éviter cette complication. Cependant, rappelons que, dans un tiers des cas, le syndrome d'hyperstimulation ovarienne peut survenir sans qu'aucun facteur de risque n'ait été identifié [1]. Il y a encore quelques années, la survenue d'une hyperstimulation ovarienne en cours de protocole de FIV conduisait à une modification des pratiques afin de limi-

## Fertilité

ter les risques d'aggravation, ce qui avait un impact négatif direct sur les taux de succès. Ainsi, le praticien préférerait diminuer les doses de gonadotrophines, voire les arrêter (*coasting*), et pouvait même être amené à annuler le cycle de stimulation en cours ou le transfert embryonnaire initialement prévu à cause des risques pour la patiente. En effet, le déclenchement de l'ovulation par hCG ou la survenue d'une grossesse (en cas de transfert frais) majoreraient la gravité du syndrome d'hyperstimulation ovarienne déjà existant.

>>> Le second effet négatif connu de la stimulation ovarienne est son impact sur l'endomètre. L'hyperestrogénie (supérieure à 2500 pg/mL) secondaire à la stimulation ovarienne a un effet délétère sur la réceptivité de l'endomètre par diminution de la durée d'ouverture de la fenêtre implantatoire. Elle est à l'origine d'une avance de maturation endométriale et a donc un effet négatif sur l'implantation lors d'un cycle avec un transfert embryonnaire frais [2]. De même, l'élévation du taux de progestérone en fin de stimulation a également un impact délétère sur l'endomètre car il déplace la fenêtre implantatoire, ce qui entraîne une asynchronie entre la muqueuse et l'embryon. Rappelons que l'impact négatif de ces modifications hormonales semble se limiter à l'endomètre seulement, mais sans effet déterminant sur la qualité ovocytaire et embryonnaire.

### Comment éviter ces effets délétères de la stimulation ovarienne ?

Ces dernières années, les équipes ont cherché le moyen de diminuer, voire supprimer le risque de survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, tout en continuant à stimuler à des doses suffisamment fortes pour un bon recrutement folliculaire.

L'utilisation de l'agoniste de la GnRH (triptoréline) pour déclencher l'ovula-

tion a permis de modifier les pratiques car elle offre de nombreux avantages, ce qui fait que ce type de déclenchement est de plus en plus répandu, au détriment de l'hCG. Cependant, son utilisation n'est pas possible dans les protocoles avec blocage par agoniste de la GnRH (quotidien ou retard), elle ne l'est donc que dans les protocoles avec blocage par antagoniste de la GnRH (ganirelix, cétrorélix) [3].

Si on utilise l'agoniste de la GnRH (triptoréline 0,1 mg, 2 ampoules en sous-cutané) comme déclencheur de l'ovulation, c'est qu'il est aussi efficace que l'hCG pour le déclenchement de l'ovulation en termes d'ovocytes matures et de qualité embryonnaire. Il présente aussi l'énorme avantage de supprimer le risque d'hyperstimulation même avec des taux très élevés d'estradiol en fin de stimulation [4].

Le mécanisme d'action de l'agoniste de la GnRH est différent de celui de l'hCG : il génère une décharge endogène de LH et de FSH par l'hypophyse (effet *flare-up* 24 à 36 h après l'injection d'agoniste). Cette décharge mime ainsi le pic physiologique ovulatoire, ce qui assure la maturation folliculaire finale, la reprise de la méiose des ovocytes et l'ovulation [5]. Ce procédé s'apparente donc plus à la physiologie que le déclenchement par hCG. Cependant, la durée du pic de LH endogène induit par l'agoniste est plus courte

que celle du pic de LH naturel ou de l'effet LH induit par une injection d'hCG (**fig. 1**). Cela explique la très rapide lutéolyse qui suit le déclenchement par agoniste et donc l'insuffisance lutéale à l'origine d'un plus faible taux de grossesse par défaut d'implantation [2, 4, 6]. Ainsi, les conséquences de cette différence de demi-vie de la LH sont positives, d'un côté, car le risque d'hyperstimulation ovarienne est quasi nul, mais négatives, d'un autre côté, à cause de l'insuffisance lutéale responsable de la chute des taux de grossesse en cas de transfert embryonnaire frais. Les recommandations actuelles sont donc de ne pas réaliser de transfert frais dans ce cas, mais de congeler l'intégralité de la cohorte embryonnaire (*freeze all*) et de différer le transfert embryonnaire sur un autre cycle.

L'utilisation d'un protocole antagoniste et déclenchement par agoniste de la GnRH permet de pouvoir congeler toute la cohorte embryonnaire et donc de désynchroniser la stimulation ovarienne du transfert embryonnaire. L'impact négatif de la stimulation sur l'endomètre est donc supprimé puisque le transfert embryonnaire est, dans ce cas, différé à un autre cycle non stimulé. Cette pratique récente a un double avantage puisqu'elle permet également d'éviter l'hyperstimulation ovarienne non contrôlée. Ainsi, le choix des doses de gonadotrophines n'est

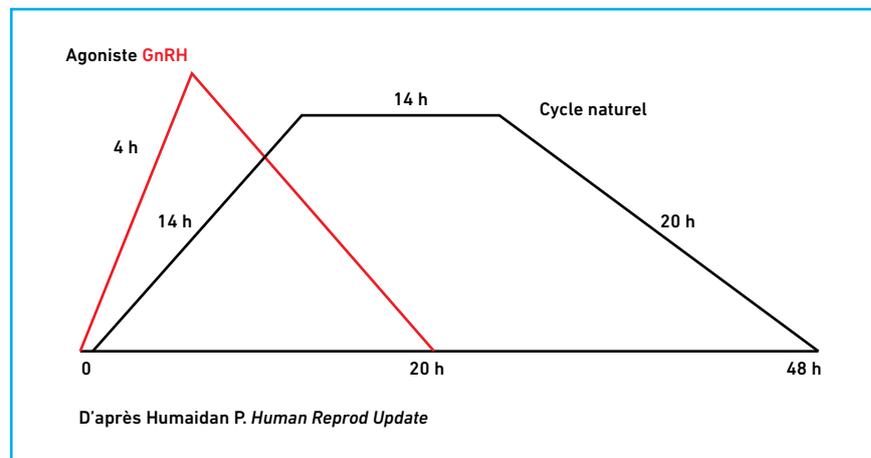


Fig. 1 : Pic de LH dans la stimulation par agoniste GnRH comparativement au cycle naturel.

dorénavant plus limité par la peur du clinicien que la patiente fasse une hyperstimulation entravant le bon déroulement de la stimulation et diminuant ainsi les taux de grossesse.

### Pourquoi ne pas avoir utilisé le déclenchement par agoniste de la GnRH bien avant ?

Il est vrai que cette pratique n'est pas nouvelle, puisqu'elle était déjà développée dans les années 1990, quoique peu utilisée à cette période [7].

Le déclenchement par agoniste seul avec congélation de l'intégralité de la cohorte embryonnaire n'est aujourd'hui envisageable en routine que grâce aux progrès techniques récents apportés par la vitrification embryonnaire (méthode de congélation ultra rapide des embryons). Cette méthode, autorisée en France depuis fin 2010, permet de garantir une bien meilleure survie des embryons lors de leur décongélation par rapport à la technique de congélation lente utilisée précédemment. Le taux de survie embryonnaire avoisine les 100 %. Les bénéfices de la vitrification sont démontrés dans de nombreuses études à tous les stades embryonnaires, du stade zygote au blastocyste en passant par le stade de clivage précoce [8]. Le bénéfice le plus marqué concerne le stade J5, comme le montre l'équipe de Mukaida [9].

De nombreuses études ont comparé les taux de succès après transfert embryonnaire frais et congelé. Les taux d'implantation et de grossesse évolutive sont significativement augmentés après transfert d'embryons congelés en comparaison avec les embryons frais, en particulier pour les blastocystes. Prenons comme exemple les conclusions de l'équipe de Zhu [10] qui rapporte des taux d'implantation de 55,1 % après transfert de blastocystes congelés *versus* 37 % après transfert de blastocystes frais. De même, Shapiro [11] retrouve un taux d'implantation de 70,8 % après transfert

de blastocystes congelés et 38,9 % après transfert de blastocystes frais.

Quelques points négatifs sont tout de même à prendre en considération dans la pratique du *freeze all*. Les biologistes rapportent un risque de 10 à 15 % d'échec de culture, c'est-à-dire la possibilité de ne pouvoir congeler aucun embryon. Dans ce cas, aucun transfert ne pourra avoir lieu, ce qui a des conséquences psychologiques non négligeables pour le couple. Cependant, on peut s'interroger sur le fait de savoir si cette "perte embryonnaire" représente réellement une perte de chance pour le couple. En effet, on peut penser qu'un embryon n'ayant finalement pas le potentiel pour être congelé, malgré des conditions de culture maîtrisées, n'aurait probablement pas conduit à une grossesse s'il avait été transféré frais. Par ailleurs, les coûts inhérents à cette pratique sont également un facteur à prendre en compte dans les pratiques.

Par ailleurs, rappelons que l'agoniste de GnRH peut également être utilisé en association avec l'hCG pour le déclenchement de l'ovulation dans les protocoles antagonistes. Ce double déclenchement n'est, bien sûr, pas indiqué pour les patientes présentant un risque d'hyperstimulation ovarienne. Il serait particulièrement indiqué chez les "pauvres répondeuses" avec une augmentation du nombre d'ovocytes recueillis, du nombre d'ovocytes matures et du taux d'implantation [12]. Certaines équipes utilisent même le double déclenchement pour toutes les patientes, hormis celles prévues pour un *freeze all* à cause d'un risque d'hyperstimulation ovarienne.

### Qu'en est-il du devenir obstétrical et périnatal après transfert d'embryons congelés ?

Pour rappel, la littérature rapporte une augmentation des risques obstétricaux après stimulation ovarienne suivie

d'un transfert frais. Ainsi, il semble y avoir de façon significative davantage de prééclampsie, de retard de croissance intra-utérin, de décollement placentaire, de prématurité, de petit poids de naissance et de mortalité périnatale [13]. L'hypothèse avancée serait un défaut de placentation secondaire aux dérèglements hormonaux suite à la stimulation ovarienne. En effet, cette différence n'est pas retrouvée après transfert d'embryons frais ou congelés chez les patientes ayant bénéficié d'un don d'ovocytes, donc sans stimulation ovarienne préalable [14].

En ce qui concerne les données à ce sujet après les transferts d'embryons congelés, elles sont rassurantes puisqu'il semble y avoir moins de complications obstétricales qu'après un transfert frais. De nombreuses équipes ont comparé les risques obstétricaux dans les deux cas. Citons une méta-analyse qui rapporte une diminution significative, après transfert d'embryons congelés, de la prématurité, des hypotrophies, des décollements placentaires et de la mortalité périnatale [15]. Par ailleurs, plusieurs études récentes castémoin sur de larges cohortes d'enfants concordent pour attester que la cryopréservation embryonnaire n'altère pas les paramètres de santé à la naissance. Néanmoins, ces études soulignent un poids moyen des enfants à la naissance de plus de 100 g comparé à celui des d'enfants issus de transferts frais, ainsi qu'un pourcentage d'enfants macrosomes significativement plus élevé.

### Quelles patientes sont concernées par ce type de protocole ?

Au vu de tous ces résultats, le protocole antagoniste avec déclenchement par agoniste et congélation de toute la cohorte embryonnaire pour transfert décalé est de plus en plus utilisé depuis quelques années. En effet, de nombreuses études sont consacrées au

## Fertilité

### POINTS FORTS

- La stimulation ovarienne a des effets délétères sur l'endomètre.
- L'hyperstimulation ovarienne, secondaire aux injections de gonadotrophines, est un effet souhaité en FIV, mais le risque est qu'elle devienne non contrôlée avec survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne.
- Les progrès récents de la cryobiologie ont fait modifier les pratiques en procréation médicale assistée et les résultats de la vitrification embryonnaire, en termes de taux d'implantation et de l'état de santé des enfants, sont très encourageants.
- L'idée aujourd'hui est de désynchroniser la stimulation ovarienne du transfert embryonnaire afin d'optimiser ces deux phases et donc d'augmenter les taux de grossesse tout en diminuant nettement les risques d'hyperstimulation ovarienne.

déclenchement de l'ovulation par agoniste et cherchent à obtenir les meilleurs taux de grossesse sans survenue d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Initialement, seules les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques, donc à risque de faire une hyperstimulation ovarienne non contrôlée, étaient candidates pour ce type de protocole.

Actuellement, les indications s'étendent et concernent un grand nombre de patientes, même celles n'appartenant pas à un groupe à risque d'hyperstimulation ovarienne. L'un des grands axes aujourd'hui est de dissocier la stimulation ovarienne et le recueil ovocytaire du transfert embryonnaire. Parmi les nouvelles indications retenues, citons les patientes suivies pour échec d'implantation [16, 17]: Magdi *et al.* rapportent, dans ce groupe de patientes, un taux d'implantation de 38,4 % après transfert de blastocystes vitrifiés *versus* 20,7 % après transfert de blastocystes frais. La littérature évoque également comme indications intéressantes l'âge maternel avancé, le taux élevé de progestéronémie en fin de stimulation, l'endométriopie. Et les indications pourraient s'élargir encore.

### Conclusion

Le déclenchement de l'ovulation par agoniste de la GnRH est un outil intéressant dans les protocoles antagonistes. Devant ces résultats très prometteurs de la vitrification embryonnaire, nous avons vu que de nombreuses patientes sont concernées par le *freeze all*. Il faut aujourd'hui raisonner en deux temps : – dans un premier temps, privilégier le recrutement folliculaire avec une stimulation adaptée afin d'obtenir un nombre suffisant d'ovocytes et donc d'embryons ; – dans un second temps, privilégier la qualité de l'endomètre sur un cycle non stimulé.

La question pourrait se poser de proposer ce type de protocole à toutes les patientes en parcours de FIV.

### BIBLIOGRAPHIE

1. DELVIGNE A. Symposium: update on prediction and management of OHSS. Epidemiology of OHSS. *Reprod Biomed Online*, 2009;19:33-42.

2. BODRI D, GUILLEN JJ, GALINDO A *et al.* Triggering with human chorionic gonadotropin or gonadotropin-releasing hormone agonist in gonadotropin-releasing hormone antagonist treated oocytes donor cycles: finding of a large retrospective cohort study. *Fertil Steril*, 2009;91:365-371.
3. HUMAIDAN P, BREDKJAER H, BUNGUM L. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod*, 2005;20:1213-1220.
4. DAVENPORT MJ, VOLLENHOVEN B, TALMOR AJ. Gonadotropin-Releasing hormone-agonist triggering and a freeze-all approach: the final step in eliminating ovarian hyperstimulation syndrome? *Obstet Gynecol Surv*, 2017;72:296-308.
5. ITSKOVITZ-ELDOR J, KOL S, MANNAERTS B. Use of single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report: short communication. *Hum Reprod*, 2000;15:1965-1968.
6. ACEVEDO B. Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonist does not compromise embryo implantation rates. *Fertil Steril*, 2003;86:1682-1687.
7. QUENANN JT JR. Cryopreservation of all prezygotes in patients at risk of severe hyperstimulation does not eliminate the syndrome, but the changes of pregnancy are excellent with subsequent frozen-thaw transfers. *Hum Reprod*, 1997;12:1573-1576.
8. HESTERS L, ACHOU-FRYDMAN N, MANDELBAUM J *et al.* Vitrification embryonnaire: état des pratiques en France par les BLEFCO. *Gynecol Obstet Fertil*, 2013;41:554-557.
9. MUKAIDA T, OKA C. Vitrification of oocytes, embryos and blastocysts. *Best Pract Res Clin Obstet Gyn*, 2012;26:789-803.
10. ZHU D, ZHANG J, CAO S *et al.* Vitrified-warmed blastocyst transfer cycles yield higher pregnancy and implantation rates compared with fresh blastocyst cycles-time for a new embryo transfer strategy? *Fertil Steril*, 2011;95:1691-1695.
11. SHAPIRO BS, DANESHMAND ST, GARNER FC *et al.* Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation



## I Périnatalité

# L'entretien postnatal précoce : une évidence ?!

**RÉSUMÉ :** Le Plan périnatalité de 2005-2007 nous engage à assurer la sécurité émotionnelle des parents par une “approche plus humaine, de proximité” pendant toute la période périnatale.

Après la mise en place de l'entretien prénatal précoce (EPP), mesure phare de ce plan, et dans la continuité de celui-ci, il convient de proposer aux parents avec leur bébé un entretien postnatal précoce (EPNP) qui réponde aux recommandations de bonnes pratiques de la HAS. Pour satisfaire aux besoins des parents, souvent en grand désarroi lors du retour à domicile, cet entretien, semi-directif, vise à maintenir la continuité et la cohérence du suivi périnatal. Il s'agit d'écouter de façon active et bienveillante le vécu et les attentes parentales pour “repérer avec” eux leurs compétences et leurs vulnérabilités.

La proposition d'un accompagnement personnalisé, inscrit dans la dynamique de réseau, permettra de consolider leur “parentalité naissante” et d'œuvrer pour une prévention primaire d'éventuels troubles périnataux.

→ C. BLANCHOT-ISOLA<sup>1</sup>,  
D. CAPGRAS-BABERON<sup>2</sup>,  
A. LEFÈVRE<sup>3</sup>, M.-H. ORLIAGUET<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Sage-femme territoriale et coordinatrice de réseau périnatal, ÉTAMPES.

<sup>2</sup> Sage-femme responsable de formation, SAINT-LOUP

<sup>3</sup> Psychologue clinicienne,

Unité parents-bébé, CH de MONTFAVET.

<sup>4</sup> Psychologue clinicienne, Centre hospitalier Esquirol, LIMOGES.

Le Plan périnatalité 2005-2007 a insisté sur la nécessité de proposer une approche plus humaine et de proximité [1]. Afin d'assurer sécurité et qualité, la prise en charge doit donc se réaliser pendant toute la période périnatale, en continuité et en cohérence. L'entretien prénatal précoce (EPP), mesure phare de ce plan, a donc été mis en place, valorisé et pris en charge à 100 % par l'Assurance Maladie, et les médecins et les sages-femmes ont été formés. Cet entretien, distinct d'une consultation médicale, permet aux femmes et aux couples d'exprimer leurs attentes et leurs difficultés afin de personnaliser leur accompagnement. Il doit être systématiquement proposé en début de grossesse. Une décennie après, les pratiques changeant lentement, l'EPP est insuffisamment réalisé, 28,5 % des femmes [2] et peu de parents en sont informés [3]. Toutefois, cette pratique se diffuse, avec le soutien des réseaux de santé périnatale.

De la grossesse et l'accouchement à la naissance d'un enfant et de ses parents, dans l'optique de la continuité et de la cohérence, l'entretien postnatal précoce (EPNP) a été acté dans les recommandations de bonnes pratiques de la Haute Autorité de santé (HAS) en mars 2014 : “Sortie de la maternité après accouchement : conditions et organisation du retour à domicile des mères et de leur nouveau-né” [4]. Enfin, le rapport du Haut Conseil à l'Égalité entre les femmes et les hommes sur “Les actes sexistes durant le suivi gynécologique et obstétrical” du 28 juin 2018 recommande de “créer un entretien postnatal, pris en charge par la Sécurité sociale, qui permette aux femmes d'échanger sur le déroulement de leur accouchement” (**tableau 1**) [5].

L'article ci-dessous présente le contexte dans lequel l'idée de l'entretien postnatal s'est élaborée, les besoins des parents, la continuité entre les entretiens prénatal et postnatal (**encadré 1**).

Objectifs spécifiques de l'entretien postnatal précoce (EPNP)	
<p><b>Auprès de la mère</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Évaluer son bien-être somatique</b> Douleurs, saignements, cicatrice, poids...</li> <li>● <b>Porter attention à sa sécurité émotionnelle et psychique</b> Identifier des signes évocateurs de blues/dépression post-partum</li> <li>● <b>Aborder son parcours de soins postnatal</b> Suivi postnatal, consultation postnatale Contraception, rééducation postnatale</li> </ul> <p><b>Auprès du père</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Porter attention à sa sécurité émotionnelle-psychique</b></li> </ul>	<p><b>Auprès du nouveau-né</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Évaluer son bien-être somatique</b> Courbe de poids, réalisation effective du dépistage néonatal, évolution d'un ictere éventuel...</li> <li>● <b>Faire un point sur son alimentation</b> Et/ou soutien de l'allaitement maternel</li> <li>● <b>Porter attention à son adaptation et à son bien-être émotionnel</b> Rythmes, pleurs, sommeil...</li> <li>● <b>Aborder son parcours de soins postnatal</b> Suivi pédiatrique Délai des consultations, consultations recommandées</li> </ul>
<p><b>Autour du lien parental</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Aborder le vécu de l'accouchement et de la naissance</b> Expériences traumatisantes éventuelles</li> <li>● <b>Soutenir l'instauration des premiers liens parents-enfant</b> Prévenir les pathologies du lien</li> <li>● <b>Assurer un soutien des fonctions maternelles et paternelles</b> Qualité du <i>nursing</i>, ressources et compétences à mobiliser</li> </ul> <p><b>Autour du lien familial et conjugal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Porter attention au nouvel équilibre familial</b> Place du père et de la mère, vécu de la fratrie, grands-parents</li> <li>● <b>Évoquer le nouvel équilibre du couple/sexualité</b></li> </ul>	<p><b>Avec le réseau</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>S'assurer de la présence d'un entourage soutenant</b> Repérer des points d'appui affectif et de l'environnement</li> <li>● <b>Aborder les aides pour les tâches quotidiennes</b> Prise en charge des aînés</li> <li>● <b>Informier en fonction des demandes et des besoins</b> Ressources de proximité, aides sociales...</li> <li>● <b>Orienter en fonction des besoins exprimés</b> Relais médicaux et/ou psychiques et/ou sociaux</li> </ul>

Tableau I.

**L'entretien postnatal, c'est quoi ?**

C'est un entretien spécifique pratiqué par un médecin ou une sage-femme, 8 à 15 jours après la naissance, exclusivement dédié à l'écoute des besoins et des attentes des parents. Deux axes à tenir peuvent être distingués :

- aider les parents à exprimer leurs besoins et leurs attentes ;
- répondre à leurs besoins, transmettre les informations utiles et offrir les possibilités d'accompagnement ajustées au sein du réseau périnatal.

Encadré 1.

## Le désert de l'accompagnement postnatal actuel [6]

*“Jamais une société humaine n'a laissé des jeunes mères aussi seules, sans aide pratique, ni soutien moral, ignorant tout de ce qu'est un vrai bébé”*

(Dr Marcelle Delour, pédiatre en santé publique) [7].

### 1. Une insatisfaction exprimée par les parents

Depuis plus de 10 ans, des enquêtes réalisées auprès des femmes montrent le

désarroi des couples au retour à domicile. En 2008, près de 4 femmes sur 10 déplorent avoir été mal préparées aux éventuels troubles du post-partum [8]. Dans celle menée par l'Union nationale des familles, “*Regards des femmes sur leur maternité*” [9], 26,9 % des mères ont déclaré qu'elles auraient aimé être mieux soutenues, évoquant leur détresse lors du retour au domicile et regrettant que l'on se soucie peu de leur suivi psychologique.

En 2012, le Collectif Interassociatif Autour de la Naissance (CIANE), à partir de plus de 5 000 témoignages, a montré que les femmes trouvent l'accompagnement postnatal insuffisant. Une primipare sur 6 et une femme césariée sur 4 disent s'être senties désemparées ou angoissées dans les premiers jours à la maison, difficultés en partie perçues par le personnel soignant puisque ces femmes sont restées plus longtemps en maternité. Mais cela n'a pas suffi à leur assurer un retour serein chez elles. Ces femmes, dont plus de la moitié disent avoir mal vécu leur accouchement, estiment par ailleurs ne pas avoir reçu le soutien dont elles avaient besoin, qu'il s'agisse d'attention portée à leur forme physique ou psychologique, d'apprentissage des soins ou de mise en place de l'allaitement [10].

L'association Allo Parents Bébé, créée en 2012, offre aux parents une écoute et des conseils. Sur 30 000 appels, 80 % concernent 3 grands thèmes de la vie quotidienne d'un nouveau-né : l'allaitement, l'alimentation et les troubles digestifs, les pleurs et le sommeil, et enfin la fatigue de la mère accentuée par le baby blues. Près de 25 % des échanges sont de véritables appels de détresse !

Enfin, en 2013, la Commission nationale de la naissance et de la santé de l'enfant (CNNSE) a réfléchi sur l'organisation de la continuité des soins après la sortie de maternité. Elle a proposé que l'accompagnement et le suivi en post-partum se construisent autour de 3 grands types de besoins : la santé et le bien-être de la

## I Périnatalité

femme, la santé et le bien-être de l'enfant, et enfin la qualité de la relation entre les parents et l'enfant [11].

Aujourd'hui, il n'est plus très facile de savoir comment être un "bon parent".

D'abord la naissance d'un bébé est pensée au sein du couple, c'est un événement qui doit être vécu à deux avec l'enfant, par des personnes n'ayant pour la plupart aucune connaissance en puériculture, n'ayant jamais tenu un nourrisson dans les bras. Les grands-parents sont moins sollicités, peut-être moins disponibles qu'auparavant. Toutefois, une étude conduite en 2018 sur la cohorte ELFE [12] a montré que les parents se réservent les soins quotidiens du nourrisson et souhaitent ne pas être envahis par les grands-parents dans l'exercice de leur fonction parentale. Pourtant, les parents sont inquiets quant à leur rôle et sont en demande d'accompagnement [13].

### 2. Les limites de l'accompagnement postnatal actuel

Le parcours de santé en anténatal est complexe, mais il reste identifiable. En postnatal, la consultation maternelle à 6-8 semaines du post-partum et la consultation pédiatrique au cours du 1<sup>er</sup> mois sont clairement repérées. Mais qu'en est-il de la période située entre la sortie de maternité et ces premières consultations ?

#### ● *Le programme d'accompagnement de retour à domicile (PRADO)*

Depuis 2012, ce programme mis en place par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) s'est généralisé dans les maternités en France. Il s'agit de la prise en charge à domicile de la mère et de son enfant par une sage-femme libérale dont les missions sont les suivantes : l'évaluation clinique de la mère et de l'enfant, l'évaluation de la relation mère-enfant et l'évaluation du besoin de soutien à l'allaitement maternel. C'est un suivi

médical de la femme et de son enfant fondé sur une démarche diagnostique. Il ne répond qu'en partie aux propositions de la CNNSE citées précédemment. Le PRADO est insuffisant voire inadapté pour répondre à leurs besoins d'accompagnement psycho-affectif.

#### ● *La consultation postnatale*

Elle est prévue 6 à 8 semaines après l'accouchement. C'est une consultation médicale avec un examen gynécologique, centré sur les besoins en contraception et rééducation périnéale, et la recherche des signes évocateurs d'une dépression du post-partum.

Néanmoins, la HAS souligne que celle-ci est trop tardive pour pouvoir mettre en œuvre un suivi adapté et efficace, surtout dans les situations de vulnérabilité ou de difficultés.

#### ● *Les séances postnatales de soutien à la parentalité*

Il existe également deux séances individuelles prises en charge à 100 % par l'Assurance Maladie entre le 8<sup>e</sup> jour suivant la naissance et la consultation postnatale prévue entre 6 et 8 semaines après l'accouchement. Ces séances peuvent être réalisées au cabinet ou à domicile. Leurs objectifs spécifiques sont : compléter les connaissances parentales et accompagner les soins au nouveau-né, soutenir la poursuite de l'allaitement, favoriser les liens d'attachement, rechercher des signes de dépression du post-partum, ajuster le suivi de la mère et de l'enfant en fonction des besoins et soutenir la parentalité.

Toutefois, ces séances restent peu proposées par les professionnels, peu rémunérées (18,55 € depuis 2014) et méconnues des couples. En 2011, seulement 6,06 % des femmes en ont bénéficié. Afin de favoriser la mise en pratique de ces séances postnatales et de les rendre efficaces, il paraît nécessaire d'instaurer un temps de diagnostic éducatif en amont permettant de préciser le contenu des séances [14],

de la même manière que l'entretien prénatal précoce (EPP) précède les séances prénatales de préparation à la naissance et à la parentalité (PNP).

## ■ Les besoins des parents

Porter et mettre au monde un enfant est une expérience de vie singulière, qui bouleverse radicalement la vie des parents et des couples. Pour construire cette parentalité naissante, afin qu'elle s'inscrive harmonieusement dans la vie familiale et sociale, les jeunes parents éprouvent différents besoins.

### 1. Besoin de présenter leur bébé

"Ce petit bout d'eux-mêmes" qui les fait parent dans le regard de l'autre, leur permettant de faire lien entre le bébé rêvé, idéalisé, et ce bébé de la réalité dans leurs bras.

Parler du bébé à un autre, qui n'est pas de la famille mais qui est pris dans le lien social, et qui va prendre un vrai temps pour s'intéresser à lui et le reconnaître, c'est l'inscrire dans cet espace social et contribuer ainsi à son développement.

Parler du bébé et/ou s'adresser au bébé ? On ne mesure jamais suffisamment l'appui et le support identificatoire que peut représenter un professionnel pour les parents quand il s'adresse à leur bébé.

### 2. Besoin de raconter et d'être écouté(s)

Les parents ont besoin d'exprimer leurs doutes, peut-être leurs ambivalences, de démêler leurs sentiments, de mieux comprendre certains choix obstétricaux, comment calmer les pleurs de leur enfant... avec un professionnel médical pouvant prendre le temps d'écouter.

Ils ont donc besoin d'un espace-temps avec un médecin ou une sage-femme pour oser aborder ce par quoi ils sont passés et ce par quoi ils sont traversés. L'idée

est que les parents se sentent accueillis à leur juste mesure, au plus près de leur vécu, de leurs besoins, avec ce bébé-là, à ce moment-là.

Nous savons par exemple que l'opportunité de pouvoir évoquer dans le détail la violence de certains ressentis traumatiques de l'accouchement, touchant tant à l'intensité de la douleur qu'à l'angoisse majeure de mourir, ouvre la voie d'une possible élaboration thérapeutique. Cet apaisement prévient ainsi de possibles accidents obstétricaux pour les grossesses ultérieures [15].

### 3. Besoin de sécurité émotionnelle

Ils ont besoin d'être rassurés et confirmés par une valorisation des ajustements trouvés avec leur bébé et de faire le point sur là où ils en sont depuis que bébé est là avec toutes ses exigences...

Ce temps de construction pendant lequel les parents tâtonnent, cherchent, se cherchent avec leur enfant est un moment où une parole peut être d'une remarquable efficacité, même une aide fugace, un mot valorisant, une présence encourageante.

*“La sécurité émotionnelle des parents ne fait pas aujourd'hui l'objet d'une attention suffisante”* (Plan périnatalité 2005-2007) [1].

Or, où prend racine la sécurité émotionnelle des parents ? Bien sûr, dans l'histoire de chacun, de chaque couple, mais aussi dans les événements périnataux et le parcours où les rencontres avec les soignants ont un réel impact.

Inscrire la sécurité émotionnelle des parents dans le suivi médical, c'est prendre en compte leur environnement, leur état émotionnel et construire avec eux un accompagnement personnalisé dans la cohérence et la continuité.

En répondant à ces besoins de présentation, de parole et de réassurance, l'EPNP participe au soutien de la “parentalité

naissante” en consolidant l'assise narcissique des parents, en soutenant leur processus de liaison psychique et la construction de leur sécurité interne ainsi que celle du bébé.

### De l'entretien prénatal à l'entretien postnatal

Ces deux entretiens précoces s'appuient sur les mêmes fondamentaux et assurent ainsi une continuité dans l'accompagnement de l'anténatal au postnatal.

#### 1. Rôles de l'EPP et de l'EPNP

L'EPP comme l'EPNP sont :

##### ● Des entretiens pour le couple parental

Ils soutiennent la dynamique de l'ajustement des positions maternelles et paternelles en construction.

##### ● Des espaces de paroles et d'écoute empathique

Un climat bienveillant permet les conditions d'une rencontre “soignante”. C'est le meilleur moyen pour les soignants de s'accorder aux émotions de chacun et de permettre ainsi une qualité d'échange. Ce sont des entretiens semi-directifs afin de rester au plus près des préoccupations essentielles des parents dans une relation de confiance.

##### ● La porte d'entrée d'un accompagnement personnalisé

Il permet de faire le point et d'impulser un projet d'accompagnement sur

mesure, au plus près des besoins des parents, depuis que bébé est là. Il s'agit d'écouter de façon active et bienveillante pour “repérer” avec eux leurs vulnérabilités et leurs compétences, et ainsi faciliter la mise en place d'actions ajustées.

##### ● Des outils de prévention primaire

En effet, porter une attention particulière aux mouvements émotionnels à tonalité dépressive, ce n'est pas glisser du côté de la psychopathologie mais cela évite la banalisation ou le refoulement. C'est en ce sens que l'EPNP participe à la prévention de la dépression postnatale.

##### ● Une dynamique de travail de réseau

Les soignants rédigent avec les parents une feuille de synthèse, de liaison qui est transmise par les parents aux autres professionnels (**encadré 2**). L'optimisation de l'entretien est directement liée à la capacité qu'ont les professionnels à travailler ensemble. Il s'agit de passer d'une pratique individuelle à une pratique de collaboration au sein du réseau périnatal.

L'**encadré 3** résume à l'inverse tout ce que ne sont pas l'EPP et l'EPNP.

La **feuille de synthèse** est fondamentale et devient le point nodal de cette pratique. L'entretien ne se suffit pas à lui-même, ne reste pas une bulle isolée mais il aboutit à une **transmission**, avec l'accord des parents, de la part utile pour la qualité de leur accompagnement.

Encadré 2.

#### L'EPP et l'EPNP ne sont pas :

- des consultations où prime la dimension biomédicale sur l'accompagnement ;
- des interrogatoires ni des questionnaires de consultation ; ils ne se mènent pas avec des grilles de questionnaires exhaustifs ;
- une recherche active de facteurs de risque ;
- conçus spécifiquement pour les populations en situation de vulnérabilité : ils perdraient leur valeur préventive pour l'ensemble de la population.

Encadré 3.

## I Périnatalité

### 2. Spécificités liées au post-partum

L'EPNP présente des spécificités liées à la dynamique particulière du post-partum.

#### ● *Le vécu de l'accouchement*

L'EPNP donne une place à l'expression des émotions de la mère et du père, permet de reprendre avec le soignant dans l'après-coup certains actes ou perceptions aiguës, d'évoquer la parole de tel soignant en salle de naissance...

#### ● *La présence du bébé à l'entretien*

L'enjeu est donc de développer une véritable attention multifocale comme en témoigne une sage-femme en formation (**encadré 4**).

#### ● *Les interactions précoces et le bébé au quotidien*

Il s'agit de porter une véritable attention à ce moment fondateur du lien naissant. Où en sont les parents dans l'adoption de leur bébé ? Où en sont-ils dans leur rencontre ? Comment le bébé s'engage-t-il dans la relation ? Qu'est-ce qu'il apprécie ? Tout en étant traversés par de petites inquiétudes, est-ce que ces parents élaborent une confiance en eux ?

À l'EPNP, il y a un bébé de 10 jours mais aussi des "parents-bébé" de 10 jours. La

*"Avant je focalisais toute mon écoute sur la mère. Je pensais d'ailleurs que si le père était là, cela pouvait être une gêne pour que la mère puisse vraiment parler..."*

*Avec l'entretien prénatal, j'ai vraiment compris que pour aborder l'essentiel, c'était tout aussi important de prendre en compte les préoccupations et l'expérience émotionnelle du conjoint.*

*Et maintenant avec l'EPNP, je perçois aussi la place entière du bébé pendant l'entretien, l'importance de le faire exister et participer à la rencontre avec ses parents."*

Encadré 4.

## POINTS FORTS

- C'est un entretien spécifique pratiqué par un médecin ou une sage-femme, 8 à 15 jours après la naissance, exclusivement dédié à l'écoute des besoins et des attentes des parents.
- "Ce petit bout d'eux-mêmes", qui les fait parent dans le regard de l'autre, leur permettant de faire lien entre le bébé rêvé, idéalisé, et ce bébé de la réalité dans leurs bras.
- Nous savons par exemple que l'opportunité de pouvoir évoquer dans le détail la violence de certains ressentis traumatiques de l'accouchement, touchant tant à l'intensité de la douleur qu'à l'angoisse majeure de mourir, ouvre la voie d'une possible élaboration thérapeutique. Cet apaisement prévient ainsi de possibles accidents obstétricaux pour les grossesses ultérieures.
- À l'EPNP, il y a un bébé de 10 jours mais aussi des "parents-bébé" de 10 jours.
- Les soignants rédigent avec les parents une feuille de synthèse, de liaison qui est transmise par les parents aux autres professionnels. L'optimisation de l'entretien est directement liée à la capacité qu'ont les professionnels à travailler ensemble. Il s'agit de passer d'une pratique individuelle à une pratique de collaboration au sein du réseau périnatal.
- Parler du bébé et/ou s'adresser au bébé ? On ne mesure jamais suffisamment l'appui et le support identificatoire que peut représenter un professionnel pour les parents quand il s'adresse leur bébé.
- "La sécurité émotionnelle des parents ne fait pas aujourd'hui l'objet d'une attention suffisante" (Plan périnatalité 2005-2007) [1].

préoccupation médicale chasse souvent la perception de cette réalité : on assiste à la construction d'une famille.

#### ● *L'état émotionnel du père et de la mère*

À l'heure de l'EPNP vers J8-J15, on est un peu à distance du vif de la naissance. Si des difficultés se manifestent, c'est encore prématuré d'évaluer si on est face à un trouble adaptatif ou face à une dépression postnatale émergente. En revanche, c'est le bon moment pour proposer la mise en place d'un accompagnement précoce, avant que la situation ne se détériore, et de maintenir le lien afin de prévenir un risque d'isolement.

### Conclusion : l'EPNP, une évidence dans l'accompagnement médical

L'offre de cet entretien précoce, l'EPNP, articulée à une pratique de réseau, inscrit 3 axes fondamentaux dans le suivi médical.

#### ● *L'axe de la prévention*

En allant au plus tôt et au plus près des parents. Qu'un professionnel médical puisse écouter un tant soit peu la tonalité émotionnelle d'une famille ouvre la possibilité aux parents d'être reconnus et étayés, et d'oser réinterpeller par la suite, si cela s'avère nécessaire. Le pari de cet

entretien précoce, c'est de prendre un peu plus de temps au début pour que des choses deviennent moins encombrantes par la suite. C'est aussi une prévention pour les grossesses suivantes.

#### ● **L'axe de la continuité et de la cohérence**

Après la césure de la naissance et la multiplicité des acteurs de santé rencontrés, il s'agit de faire continuité au lien de confiance qui s'est noué avec le soignant qui a mené l'EPP, ou avec le soignant de référence au fil de la grossesse. Parfois il s'agira de réactiver ce lien, d'autres fois de le construire en postnatal.

De quoi a besoin un bébé pour bien se construire ? De parents parfaits ? Non, il a besoin de parents engagés émotionnellement dans la continuité et la cohérence des soins. De même les parents ont besoin d'éprouver cette continuité et cette cohérence dans la prise en charge que nous leur proposons afin d'assurer la sécurité de leur bébé.

#### ● **L'axe de parentalité naissante au cœur même de l'accompagnement médical**

Écouter les parents, c'est leur transmettre une capacité d'écoute du bébé.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\\_perinatalite\\_2005-2007.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_perinatalite_2005-2007.pdf)
2. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/synthese-enp2017.pdf>
3. AERNOUT EM, CARPENTIER S. Connaissance de l'entretien prénatal précoce chez les femmes venant accoucher: étude transversale en 2011 dans la métropole lilloise, France. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2016;45:337-342.
4. HAS. Sortie de maternité après accouchement: conditions et modalités de suivis de la mère et de l'enfant. Mars 2014.
5. Recommandation n°19, page 13, <http://www.haut-conseil-egalite.gouv.fr/sante-droits-sexuels-et-reproductifs/actualites/article/actes-sexistes-durant-le-suivi-gynecologique-et-obstetrical-reconnaitre-et>
6. SCHMIDT GASS M. L'accompagnement des parents après la naissance: L'entretien postnatal. Étude au sein du réseau périnatal du Pays Thur-Doller. Mémoire. *École de cadres sages-femmes*, 2009.
7. HERMANGE MT. Périnatalité et parentalité. Rapport mars 2006. <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/064000233/index.shtml>
8. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er660.pdf>
9. [https://www.unaf.fr/IMG/pdf/ENQUETE\\_PERINATALITE.pdf](https://www.unaf.fr/IMG/pdf/ENQUETE_PERINATALITE.pdf)
10. <https://ciane.net/wordpress/wp-content/uploads/2012/11/DossierSortieMaterniteNov2012.pdf>
11. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/18\\_juin\\_2013\\_CNNSE\\_sortie\\_de\\_maternite\\_3\\_F\\_Puech.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/18_juin_2013_CNNSE_sortie_de_maternite_3_F_Puech.pdf)
12. 2<sup>e</sup> journée de la cohorte ELFE, 11-09-2018
13. <https://www.caf.fr/sites/default/files/cnaf/Documents/Dser/essentiel/essentiel%20-%20Parentalit%C3%A9.pdf>
14. TARI C, RIQUET S. L'entretien postnatal précoce, un nouveau temps pour ajuster le diagnostic éducatif en éducation périnatale. *Educ Their Patient*, 2016;8:10.
15. BYDLOWSKY M. La dette de vie: itinéraire psychanalytique de la maternité. PUF, 2008.

Les auteures ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

#### Oedien 2

Les Laboratoires Bailleul, spécialistes en dermatologie, annoncent la commercialisation de Oedien 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé (diénogest et éthinylestradiol). Oedien possède une double indication : contraception orale et traitement de l'acné modérée après échec de traitements topiques ou antibiotiques oraux adaptés chez les femmes optant pour un contraceptif oral.

La décision de prescrire Oedien 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé, doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque thromboembolique veineux (TEV), ainsi que du risque TEV associé à Oedien 2 mg/0,03 mg en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux (voir rubriques "Contre-indications" et "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").

Médicament non remboursé, liste I.

Boîte de 3 plaquettes.

J.N.

D'après un communiqué de presse des Laboratoires Bailleul.

## Mise au point

# La chronobiologie : la nouvelle science du vivant

**RÉSUMÉ :** Les rythmes circadiens montrent universellement une oscillation de 24 heures dans les fonctions métaboliques, physiologiques et comportementales de presque toutes les espèces. Ce schéma est dû à une adaptation fondamentale à la rotation de la Terre autour de son axe. Mais il est maintenant clair que nous sommes sous le contrôle d'un ensemble de gènes appelés les gènes de l'horloge.

Le stimulateur central est sous le contrôle de la lumière, mais d'autres stimulateurs existent en fonction du temps d'alimentation et de la consommation de nutriments et des neurones à orexine qui coordonnent la dépense énergétique, le sommeil et la gratification.

La désynchronisation de cette rythmicité semble être impliquée dans de nombreuses pathologies, y compris la tumorigénèse et la progression du cancer.



**C. MAGGIONI**  
Gynécologue-obstétricienne  
et psychologue,  
MILAN (Italie).

Tous les organismes, depuis les unicellulaires jusqu'à l'être humain, présentent des oscillations rythmiques, prédictibles et mesurables. Selon cette nouvelle approche, la santé réside dans le fait de pouvoir conserver cette organisation rythmique en phase avec le milieu : la valeur moyenne a perdu son intérêt.

### Les rythmes biologiques, propriétés fondamentales du vivant

Comme de nombreux animaux, végétaux, champignons et bactéries, l'Homme possède une structure rythmique qui lui permet de maintenir et d'ajuster de façon très précise les rythmes de ses fonctions biologiques à ceux de l'univers [1]. La persistance de ces rythmes en conditions d'isolement sur une période proche de 24 heures les définit comme circadiens (du latin *circa dies*, jour). Il existe néanmoins d'autres rythmes dont la durée est différente : 1 an, 4 ans, 10 ans, 21 ans... D'autres, comme par exemple la sécré-

tion pulsatile de certaines hormones, se mesurent en heures et en secondes. Il semble cependant que le rythme de base – c'est-à-dire celui retrouvé chez les organismes unicellulaires, chez le fœtus ou encore lors du renouvellement cellulaire des greffes – soit celui de 7 jours [2].

Nous n'aborderons dans cet article que le rythme de 24 heures puisqu'il est désormais bien connu et qu'il possède une amplitude très importante chez l'être humain [3].

#### 1. La coordination

Dans les organismes complexes, les rythmes doivent être harmonisés entre eux et coordonnés à l'univers. On a ainsi découvert chez les mammifères des horloges biologiques "maîtresses" (appelées *pacemakers*) qui synchronisent les rythmes de toutes les cellules.

#### 2. La synchronisation

Ces horloges "maîtresses" doivent à leur tour être remises en phase tous les jours

par des stimuli externes (en allemand *zeitgebers*, donneurs de temps) de façon à pouvoir fonctionner de manière cohérente. Les stimuli coordonnant le fonctionnement des horloges maîtresses sont :  
 – l’alternance de la lumière et de l’obscurité (rotation de la Terre);  
 – les champs magnétiques (solaire et extra-planétaire), surtout pour les rythmes longs;  
 – la prise alimentaire (le moment de la prise alimentaire et le type d’aliment ingéré);  
 – l’état de vigilance et de gratification, etc.

L’avantage de cette structure temporelle est que les rythmes internes peuvent anticiper les rythmes externes (par exemple le jour et la nuit). Les horloges biologiques coordonnées entre elles et en phase avec le monde extérieur permettent aux organismes de s’adapter aux cycles du jour – le moment de la chasse, l’alternance du temps (celui de l’activité et de la nourriture, celui du repos) – et à la fois de réduire les processus inutiles. Ainsi, pour l’Homme, qui est un animal diurne, la glycolyse est utile le jour (phase d’activité) et la néoglucogénèse la nuit (phase de repos), le système immunitaire est plus actif le jour que la nuit, la croissance et la réparation tissulaire sont plus intenses la nuit que le jour, etc. La communication entre l’hypothalamus et le système immunitaire fait que le système immunitaire est plus actif quand il est davantage nécessaire : expositions aux substances pathogènes, agressions venues de l’extérieur, virus et agents carcinogènes [4].

Par ailleurs, nous savons que le cortisol, l’adrénaline et le tonus sympathique augmentent au cours de la journée afin que le corps travaille avec plus d’efficacité : le cœur bat plus vite, la pression artérielle grimpe, la respiration est plus rapide, la perfusion cutanée et la sueur sont plus importantes afin d’éliminer l’excès de chaleur induit par le travail, etc.

Ainsi, peut-être plus encore que les facteurs bien connus de complica-

tions (AVC, complications cardiaques, rénales, artérielles, etc.) tels que le tabac, le cholestérol ou l’obésité, c’est la perte du rythme circadien et l’absence de baisse de la pression artérielle nocturne (sujets “*non dippers*”) qui seraient les plus dangereuses [5].

En revanche, la sensibilité à l’insuline est moins importante la nuit. L’insuline produite en réponse à une quantité donnée de glucose est moindre l’après-midi et la nuit si bien qu’un apport identique de calories ne produira pas les mêmes effets au petit-déjeuner ou au dîner [6]. Autre exemple : le risque de décès serait majoré à certaines heures. D’après une étude menée dans 606 hôpitaux sur 26 676 patients ayant eu AVC, le pic de risque se situe à l’aube. Cette donnée pourrait être expliquée par le fait que le matin, au réveil, la tension artérielle grimpe, l’agrégation plaquettaire s’accroît, la fréquence cardiaque augmente, autant de phénomènes qui influent sur les facteurs de coagulation... On pourrait donc parler de “*chrono-risque*” !

De même, une crise d’asthme survient plus souvent le soir, tout comme les réactions allergiques, tandis que les douleurs liées aux arthrites rhumatoïdes sont plus fréquentes en fin d’après-midi. On peut donc dire que l’organisme est doté d’une dimension spatio-temporelle : le corps humain a une structure temporelle aussi bien spatiale que chimique et c’est cette organisation temporelle qui détermine les réponses hormonales, nerveuses, chimiques, électriques et moléculaires au niveau des organes et des cellules.

Les rythmes existent à tous les niveaux et persistent même en l’absence de coordination des stimuli externes mais ils sont alors désordonnés : c’est ce qu’on appelle les **rythmes en libre cours**. Ce phénomène est responsable des perturbations liées à des passages entre différents fuseaux horaires. Ces perturbations ne sont bien sûr que transitoires, le temps pour l’horloge de se remettre à l’heure : c’est le **phénomène d’entraî-**

**nement**. Celui-ci requiert des facteurs synchroniseurs comme la lumière (facteur photique) ou la prise alimentaire. Fait important : en état d’isolement, les rythmes ne disparaissent pas mais ils se dérèglent. En effet, un individu isolé n’en continue pas moins de présenter une rythmicité évidente de diverses fonctions physiologiques telles que l’alternance veille/sommeil, la température corporelle ou l’excrétion du potassium, etc. mais ces fonctions ne sont plus en phase. L’expérience des volontaires sains en isolement a montré une désorganisation complète des rythmes dont les graves conséquences (cas de suicides) ont conduit à son interdiction.

En l’absence de repère temporel, les rythmes perdurent avec une très grande précision, suggérant l’existence d’un système endogène de mesure du temps. C’est l’astronome français Jean-Jacques Dortous de Mairan qui a découvert ces systèmes au XVII<sup>e</sup> siècle. En plaçant un mimosa dans l’obscurité totale, il a constaté que les fleurs continuaient de s’ouvrir chaque matin et de se fermer chaque soir sur la base d’un rythme circadien !

Aujourd’hui, on sait que ces rythmes circadiens sont codés par des gènes *CLOCK* et que plus de 20 % du génome est sous le contrôle des gènes circadiens (il existe bien évidemment d’autres rythmes et d’autres fréquences plus difficiles à étudier et dont on ne connaît pas encore les bases moléculaires).

**Les rythmes sont génétiques, les rythmes circadiens ont des bases moléculaires**

#### L’horloge moléculaire

Le premier gène – identifié par clonage positionnel – a été baptisé *CLOCK* puis 3 autres gènes *Period* (*PER*) ont été clonés [2]. La protéine *CLOCK* possède un domaine bHLH (*basic helix-loop-helix*) et 2 domaines PAS (*PER-ARNT-SIM*) impliqués dans la dimérisation des pro-

## Mise au point

téines : CLOCK possède un partenaire, un autre facteur bHLH-PAS nommé *BMAL1* (*brain and muscle Arnt-like protein-1*). L'hétérodimère Clock/*BMAL1* se lie à des séquences *E-box* dans les promoteurs de gènes cibles, incluant les gènes *PER* et *CRY*. Les protéines *PER* et *CRY* possèdent également un domaine PAS, elles s'hétérodimèrent, sont à leur tour transloquées dans le noyau et viennent réprimer l'activité transcriptionnelle du dimère *CLOCK/BMAL1*, donc leur propre expression. On obtient ainsi une boucle de rétroaction négative qui est à la base des oscillations rythmiques de 24 heures.

D'autres molécules sont en jeu :

- les récepteurs nucléaires Rev-Erb $\alpha$  et ROR $\alpha$ , qui répriment et activent respectivement le gène *BMAL1*, et en contrôlent ainsi l'expression rythmique ;
- *Timeless* dont la protéine peut interagir avec les *CRY* et réprimer *BMAL1* ;
- *NPAS2* et *BMAL2* [7].

Il ne fait aucun doute que le nombre d'acteurs devrait augmenter dans les années à venir, amenant à réviser encore le modèle actuel. En particulier, les sirtuines, qui occupent une place centrale dans le processus du vieillissement, facilitent la répression lorsque elles sont en antiphasse avec le complexe *CLOCK/BMAL1* [8]. La sirtuine 1 est NAD-dépendante et donc sensible à l'état d'oxydo-réduction de la cellule [9]. L'équilibre rédox NAD/NADH, qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme de la cellule, a aussi une action régulatrice sur les systèmes des gènes *CLOCK*, en particulier les formes NAD réduites qui augmentent le lien *CLOCK/BMAL1* tandis que les formes oxydées inhibent ce lien [10, 11].

On a fabriqué des mutants chez les souris et on a vu que les souris *BMAL1-knockout* (dont le gène *CLOCK-BMAL1* a été rendu silencieux) représentent le meilleur modèle de vieillissement prématuré : leur durée de vie moyenne est de 37 semaines contre 120 semaines pour les animaux non modifiés génétiquement.

Les rats chez lesquels le gène *CLOCK* a été rendu silencieux sont obèses avec hypertrophie des adipocytes, stéatose hépatique et alternation de la leptine. Les rats mutants pour le gène *CLOCK* développent obésité, hyperphagie et montrent des modifications du comportement alimentaire (boulimie) avec altération du sommeil et de l'humeur. Le polymorphisme du gène *CLOCK* est impliqué pour expliquer l'efficacité des traitements visant la perte de poids. Nous travaillons désormais sur les modifications épigénétiques des gènes *CLOCK* : comment un organisme multicellulaire fonctionne-t-il de manière coordonnée ? Si chaque organe, chaque cellule a son propre rythme, comment les régler pour les mettre en phase ?

### La coordination des rythmes : une horloge centrale

Chez les mammifères, les rythmes (du comportement et de la physiologie, de l'activité électrique et du métabolisme) sont dirigés et coordonnés par une petite structure paire qui se trouve au-dessus du chiasma optique, dans l'hypothalamus antérieur : le noyau suprachiasmatique (NSC). Cette horloge a été découverte en 1972. Dans le contexte plus large de l'organisme, le NSC semble jouer, au sein d'une pléiade d'autres oscillateurs, un rôle de chef d'orchestre des rythmes de toutes les cellules [12].

Le NSC présente une organisation caractéristique retrouvée chez presque tous les mammifères étudiés, y compris l'humain. Chacun des NSC compte à peine 10 000 neurones. Schématiquement, on peut définir :

- une partie dorso-médiane, également appelée *shell* (coquille), à l'origine de la plupart des efférentes des NSC ; cette partie est constituée de neurones exprimant la vasopressine (AVP) ;
- une partie ventro-latérale, le *core* (cœur), impliquée dans l'intégration des signaux photiques et non photiques puisqu'elle reçoit les afférents des NSC ;

le *core* renferme des neurones exprimant deux autres neuropeptides : le peptide intestinal vasoactif (VIP) et le peptide libérant la gastrine (GRP).

Des données récentes suggèrent que le NSC utilise plusieurs neurotransmetteurs. Une grande majorité (95 %) des neurones des NSC utilisent un neurotransmetteur inhibiteur GABA (acide  $\gamma$ -aminobutyrique) alors que d'autres neurones utilisent un neurotransmetteur exciteur : le glutamate. Il semble que tous deux soient nécessaires au maintien du rythme. Les neurones à GRP et les neurones à VIP se situent dans les parties ventro-latérales qui reçoivent directement les input de la rétine et les renvoient aux NSC alors que les neurones à AVP, qui sont plus externes, reçoivent moins d'innervation de la rétine et du système limbique et influencent à leur tour des fonctions (par exemple le pic de la LH ou la phase paradoxale du sommeil).

Le noyau suprachiasmatique a des populations de neurones différents (c'est-à-dire qui utilisent des neurotransmetteurs différents) mais aussi – au sein du même groupe neuronal – des sous-groupes avec des acrophases d'activité (électrique) différentes : la spécialisation du NSC peut parvenir à individualiser une structure corporelle et il semble qu'il existe des neurones différents pour le foie, l'hypophyse ou les surrénales.

### Le NSC donne le tempo à l'ensemble de l'organisme

Le NSC utilise comme messagers des connexions différentes qui sont actives à divers moments [13] :

- la distribution du message "heure du jour" s'effectue par des neurones dans le PVN qui règlent l'alternance du système nerveux sympathique le jour et vagal la nuit ;
- la distribution du message "heure du jour" se fait par aussi par l'intermédiaire du système hormonal parce que le NSC envoie un message aux neurones contrô-

lant la production des hormones, (par exemple ACTH, CRH TRH, GhRH...);  
 – la distribution du message “heure du jour” se fait également *via* un message indirect en réglant la sensibilité des organes cibles (surrénales, thyroïde, ovaires) par le système nerveux autonome, mais aussi de l’intestin, du foie, du pancréas...;

– bien que l’horloge puisse fonctionner de façon autonome (c’est-à-dire sans repère temporel), sa période est ajustée à 24 heures par la lumière, afin d’adapter les rythmes internes aux conditions environnementales.

**Comment la lumière réajuste-t-elle l’horloge moléculaire ?** Dans la rétine, il existe des photorécepteurs visuels qui sont des cellules ganglionnaires contenant un photopigment récemment identifié, la mélanopsine, et qui influencent le SCN. Il y a aussi une innervation sympathique au niveau de la glande pinéale qui permet de relier l’activité rythmique du système nerveux autonome à la libération de la mélatonine. Enfin, la destruction du NSC serait responsable d’une perte de coordination des rythmes et aussi d’une croissance rapide des cancers [14].

Des données récentes amènent à repenser l’horloge non pas comme une entité uniforme, mais comme un ensemble cohérent d’unités fonctionnelles distinctes et interconnectées. Le rôle du NSC comme générateur fondamental de la rythmicité est également discuté à la lumière de résultats récents. En effet, longtemps considéré comme nécessaire et suffisant dans la genèse et le maintien des rythmes biologiques, le rôle du NSC est moins clair aujourd’hui.

### ■ Plusieurs horloges ?

Dans le cerveau, on a décrit :

– la *Food anticipatory activity* (FAA) qui caractérise une augmentation de l’activité motrice avant les repas, laquelle s’accompagne d’une hausse de la cor-

ticostérone, de l’insuline, de l’activité gastro-intestinale et des enzymes digestifs avec une périodicité circadienne ;  
 – le *Food-entrainable oscillator* (FEO).

Mais les signaux de la prise alimentaire contrôlent aussi le rythmes d’autres gènes *CLOCK* au niveau périphérique, indépendamment du contrôle central sensible à l’alternance lumière-obscure. Ce sont les *locally clock-controlled output genes*, c’est-à-dire des gènes sous contrôle local :

– une grande partie de ces gènes codent pour la régulation du métabolisme des hydrates de carbone, des lipides, du cholestérol ainsi que pour des mécanismes importants de détoxification ;  
 – il ne faut pas oublier que la mélatonine est produite par la muqueuse gastro-intestinale et que 2 jours de jeûne font doubler la concentration de mélatonine dans les tissus gastro-intestinaux.

### ■ L’intestin

Le temps de la prise alimentaire est donc un donneur de temps pour le foie, le pancréas et le cœur qui, à leur tour, contrôlent d’autres oscillateurs esclaves *via* des hormones ou des métabolites. Ces gènes *locally clock-controlled output* sont aussi des facteurs de transcription utilisés comme régulateurs de gènes *CLOCK*. Au niveau intestinal, on considère que cette horloge maîtresse est même plus importante que les rythmes induits par les NSC. En effet, la synchronisation de tout l’organisme peut être conservée ou détruite en gardant uniquement le rythme de la prise alimentaire, même en l’absence de lumière. Encore faut-il ajouter que non seulement le moment de la prise alimentaire compte mais aussi sa composition car certaines molécules organiques agissent comme des ligands pour les récepteurs nucléaires qui règlent des gènes spécifiques et donc ces récepteurs contrôlent le développement de l’homéostasie et le métabolisme de l’organisme [15, 16]. Des molécules comme les stéroïdes, les acides

gras libres peuvent se lier avec les gènes circadiens et induire une désynchronisation ; les glucocorticoïdes sont aussi des capteurs pour les rythmes [17, 18].

La preuve la plus convaincante est l’augmentation de l’obésité et du syndrome métabolique chez les travailleurs postés. Il existe donc des connexions entre le métabolisme et le système circadien et l’altération de la phase réciproque crée des conflits (chrono-disruption). Par exemple, le fait de manger la nuit crée des conflits entre synchroniseurs (lumière qui est utilisée par le NSC et prise alimentaire synchronisée par les repas). Pour nous qui sommes des mamifères diurnes, la prise alimentaire devrait se faire en phase avec la lumière, et donc seulement le jour.

La sensibilité à l’insuline augmente la nuit, ce qui se traduit par exemple par une hyperglycémie nocturne si l’on se nourrit la nuit, assortie d’une baisse de la leptine et de la mélatonine laquelle a aussi des récepteurs sur le pancréas. Un mode de vie nocturne est probablement un des facteurs de risque majeurs pour la santé aujourd’hui [19].

### ■ La gratification

Les gènes *CLOCK* sont également en coordination avec un système de récompense assez puissant. Des chercheurs travaillent aujourd’hui sur les neurones à orexines, réglés par des stimuli métaboliques comme la ghréline, la leptine et la concentration de glucose mais aussi par les systèmes limbiques pour accroître l’état de vigilance nécessaire à la survie et à d’autres structures cérébrales qui modulent l’interprétation de la gratification.

Les nouvelles théories du stress font état d’un modèle dans lequel le stress devient préjudiciable lorsqu’on est en phase de repos mais surtout s’il dérègle le système à orexines, voire la récompense obtenue suite à un effort : lutter contre un ours

## Mise au point

demande beaucoup plus d'efforts la nuit que le jour mais cela devient terrible si l'on s'aperçoit que l'effort était vain, car alors on ne récupère pas après : il n'y a aucune gratification à cet effort.

### La maladie comme désynchronisation

Toute maladie, dans sa phase initiale, n'est qu'une désynchronisation. Celle-ci peut être provoquée par différents phénomènes.

#### 1. Altération des stimuli externes

- Absence de lumière du jour, absence d'obscurité la nuit : travailler toute la journée avec la lumière artificielle ou avec la lumière la nuit, travailler la nuit surtout à la lumière bleue des écrans d'ordinateur. L'exposition à la lumière durant la nuit bloque la sécrétion de mélatonine et induit une désynchronisation. Or, celle-ci est un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaires et le cancer.

- Carence alimentaire ou surcharge alimentaire, ou encore prise alimentaire en continu.

- Prise alimentaire nocturne, en particulier les sucres rapides et les acides gras libres.

- Absence de gratification à l'effort.

#### 2. Perte de coordination, perte de relation de phase entre synchroniseurs

Le cas le plus étudié est celui du travail posté qui montre que le dérèglement répété des rythmes des systèmes physiologiques et leur désynchronisation conduisent à une réduction de l'espérance de vie et à une augmentation de certaines maladies (maladies cardiovasculaires, syndrome métabolique, diabète, obésité, cancer, etc.) [20]. Le risque relatif de maladie coronarienne est multiplié par 1,3 chez les travailleurs postés par rapport aux travailleurs de jour.

L'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) a récemment affirmé que le travail posté était probablement cancérigène pour l'homme. Ces déclarations ont été faites sur la base de données suffisamment évidentes – au moins pour l'animal – montrant que l'exposition à la lumière artificielle la nuit induit une chronodestruction responsable de l'augmentation des cas de cancers. Un travail posté la nuit est associé à une augmentation du cancer du sein et colorectal [21-23]. De même, la survie après un cancer est conditionnée par la conservation ou non des rythmes [24]. Des altérations sévères dans le rythme circadien d'activité et de repos prédisent un risque 5 fois plus élevé de mort par cancer colorectal [25]. Par ailleurs, les cancers ont une croissance beaucoup plus rapide chez les rats dont on modifie brutalement le rythme jour/nuit. Enfin, une variation circadienne normale du cortisol salivaire offre un meilleur pronostic concernant la survie après un cancer du sein [26].

### Vivre sans synchroniseurs ?

Les expériences sur des volontaires sains en isolement complet indiquent que les rythmes sont conservés mais qu'ils ne sont plus synchronisés, ce qui se traduit par des malaises, un mal-être physique et psychologique, des maladies (gastrites, maladies cardiovasculaires, obésité, cancer...) et parfois même un suicide [27]. Le lien entre dépression et maladie aurait sa source dans une altération des rythmes.

Des données épidémiologiques montrent que les patients déprimés ont un risque multiplié par 2 de mortalité et de maladie coronarienne toutes tranches d'âge confondues [28], indépendamment des autres facteurs de risque comme le tabagisme, l'hypertension, l'obésité, etc. Le risque d'infarctus est 2 ou 3 fois plus élevé chez les personnes déprimées comparées aux autres malades, indépendamment de la dysfonction cardiaque de base. Ces personnes ont également une densité osseuse plus faible.

Enfin, chez les personnes déprimées, les rythmes de l'interleukine 6, entre autres, sont totalement hors phase.

### Conclusion

La chronobiologie en 3 points :

- il faut que toutes les cellules soient coordonnées entre elles dans l'organisme ;
- il faut que le monde interne soit en phase avec le milieu ;
- il faut que le monde externe et le monde interne soient synchronisés entre eux.

Les cellules du corps possèdent des gènes du temps mais ils faut qu'elles soient coordonnées entre elles par les horloges qui, à leur tour, sont remises en phase chaque jour par les synchroniseurs : lumière, nourriture et gratification.

### BIBLIOGRAPHIE

1. BARGER LK. Neurobehavioral, health, and safety consequences associated with shift work in safety-sensitive professions. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2009;9:155-164 et Reuss F. Adverse effects of chronic circadian desynchronization in animals in a 'challenging' environment. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008;295:2034-2040.
2. HALBERG F, CORNELISSEN G, REGAL P *et al*. Chronoastrobiology: proposal, nine conferences, heliogeomagnetics, transyears, near-weeks, near-decades, phylogenetic and ontogenetic memories. *Biomed Pharmacother*, 2004;58:S150-187.
3. REPERT SM, WEAVER DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*, 2002;418:935-941.
4. HABBAL OA, AL-JABRI AA. Circadian rhythm and the immune response: a review. *Int Rev Immunol*, 2009;28:93-108.
5. PORTALUPPI F, LEMMER B. Chronobiology and chronotherapy of ischemic heart disease. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007;59:952-965.
6. FONKEN LK, WORKMAN JL, WALTON JC *et al*. Light at night increases body mass

- by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010;107:18664-18669.
7. PREITNER N. The orphan nuclear receptor REV-ERB $\alpha$  controls circadian transcription within the positive limb of the mammalian circadian oscillator. *Cell*, 2002;110:251-260.
  8. NAKAHATA Y. Circadian control of the NAD<sup>+</sup> salvage pathway by CLOCK-SIRT1. *Science*, 2009;324:654-657.
  9. ASHER G. SIRT1 regulates circadian *CLOCK* gene expression through PER2 deacetylation. *Cell*, 2008;134:317-328.
  10. LAMIA KA, SACHDEVA UM, DiTACCHIO L *et al.* AMPK regulates the circadian *CLOCK* by cryptochrome phosphorylation and degradation. *Science*, 2009;326:437-440.
  11. RUTTER J, REICK M, WU LC *et al.* Regulation of *CLOCK* and NPAS2 DNA binding by the redox state of NAD cofactors *Science*, 2001;293:510-514.
  12. HUSSE J, LELIAVSKI A, TSANG AH *et al.* The light-dark cycle controls peripheral rhythmicity in mice with a genetically ablated suprachiasmatic nucleus clock. *FASEB J*, 2014;28:4950-4960.
  13. BRANCACCIO M, ENOKI R, MAZUSKI CN *et al.* Network-mediated encoding of circadian time: the suprachiasmatic nucleus (SCN) from genes to neurons to circuits, and back. *J Neurosci*, 2014;34:15192-15199.
  14. FILIPSKI E. Disruption of circadian coordination and malignant growth. *Cancer Causes Control*, 2006;17:509-514.
  15. ARBLE DM, BASS J, LAPOSKY AD *et al.* Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obesity (Silver Spring)*, 2009;17:2100-2102
  16. SHANG Z, LU C, CHEN S *et al.* Effect of H<sub>2</sub>S on the circadian rhythm of mouse hepatocytes. *Lipids Health Dis*, 2012;11:23.
  17. GUESTA M, CERMAKIAN N, BOIVIN DB. Glucocorticoids entrain molecular *CLOCK* components in human peripheral cells. *FASEB J*, 2015;29:1360-1370.
  18. SEGALL LA, AMIR S. Glucocorticoid regulation of *CLOCK* gene expression in the mammalian limbic forebrain. *J Molec Neurosci*, 2010;42:168-175.
  19. ZHOU B, ZHANG Y, ZHANG F *et al.* CLOCK/BMAL1 regulates circadian change of mouse hepatic insulin sensitivity by SIRT1. *Hepatology*, 2014;59:2196-2206.
  20. SCHEER FA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc. Natl Acad Sci USA*, 2009;106:4453-4458.
  21. SCHERNHAMMER ES. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology*, 2006;17:108-111.
  22. REYNOLDS P, CONE J, LAYEFKY M *et al.* Cancer incidence in California flight attendants (United States). *Cancer Causes Control*, 2002;13:317-324.
  23. REITER RJ. Light at night, chronodisruption, melatonin suppression, and cancer risk: a review. *Crit Rev Oncog*, 2007;13:303-328.
  24. MORMONT MC, WATERHOUSE J, BLEUZEN P *et al.* Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Clin Cancer Res*, 2000;6:3038-3045.
  25. SEPHTON SE. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *J Natl Cancer Inst*, 2000;92:994-1000.
  26. KARATSOREOS IN, BHAGAT S, BLOSS EB *et al.* Disruption of circadian clocks has ramifications for metabolism, brain, and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011;108:1657-1662.
  27. LANDGRAF D, LONG JE, WELSH DK. Depression-like behaviour in mice is associated with disrupted circadian rhythms in nucleus accumbens and periaqueductal grey. *Eur J Neurosci*, 2016;43:1309-1320.
  28. BUNNEY BG, LI JZ, WALSH DM *et al.* Circadian dysregulation of *CLOCK* genes: clues to rapid treatments in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*, 2015;20:48-55.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## Innovo short

Pour aider les femmes et les hommes incontinents urinaires à retrouver confiance en eux, Innovo lance Innovo Short. Ce nouveau dispositif médical se présente désormais sous forme d'un short, un produit plus ergonomique mais dont la technologie et l'efficacité restent inchangées.

L'*Innovotherapy* est une technologie brevetée et éprouvée, précisément étudiée pour tonifier le périnée en le contractant parfaitement 180 fois par séance de 30 minutes. Reliée à une unité de contrôle portable, cette technique consiste à stimuler, de manière ciblée, à l'aide de 8 électrodes intégrées dans le short, et par champs croisés, l'ensemble des muscles pelvi-périnéaux. Ce procédé non invasif peut s'utiliser chez soi, en toute tranquillité.

Innovo est à l'origine de deux nouvelles études qui ont montré une amélioration significative chez 75 % des sujets du groupe utilisant le dispositif. Cette amélioration est, au minimum, égale à celle des personnes traitées avec un dispositif intravaginal. Innovo a été associé à un nombre moindre d'infections par rapport au dispositif témoin à sonde (-7,7 %).

J.N.

D'après un communiqué de presse d'Innovo.

## I Reproduction

# Anorexie mentale et infertilité : quelle prise en charge ?

**RÉSUMÉ :** La fertilité est largement influencée par le poids et le statut nutritionnel. La prise en charge de l'infertilité des femmes en anorexie mentale ou avec des troubles du comportement alimentaire ne s'envisage qu'après le retour à un poids proche de la normale.

Si dans les formes sévères, le désir d'enfant est rarement présent à la phase aiguë de la maladie, il ne faut pas méconnaître des formes latentes qui devront être recherchées systématiquement à l'interrogatoire devant toute femme de petit poids consultant pour des troubles de l'ovulation.

Si la prise en charge pluridisciplinaire des troubles du comportement alimentaire ne permet pas le rétablissement d'une ovulation normale, le traitement de l'anovulation par pompe à GnRH donne d'excellents résultats. L'évaluation préalable de la réserve ovarienne permet de moduler la posologie de départ et de réduire le risque de réponse inadéquate. Le pronostic obstétrical de la grossesse ainsi obtenue peut être altéré si le poids de départ ou la prise de poids pendant la grossesse est insuffisante.



### I. CEDRIN-DURNERIN

Service de Médecine de la reproduction et préservation de la fertilité, Hôpital Jean Verdier, Université Paris XIII, BONDY.

Le fonctionnement de l'axe reproductif est intimement lié au statut nutritionnel. Dans de nombreuses espèces, l'adaptation du système de reproduction aux saisons ou aux conditions climatiques a pour objectif d'optimiser les chances de survie de la descendance. Le système reproductif des femelles est plus sensible aux conditions nutritionnelles que celui des mâles car la grossesse et l'allaitement représentent une grande dépense énergétique. Dans l'espèce humaine, l'état nutritionnel, aussi bien par ses aspects quantitatifs (sous-nutrition ou obésité) que qualitatifs (alimentation déséquilibrée), est un des déterminants du fonctionnement de l'axe reproductif et de ce fait retentit sur la fertilité.

On connaît bien l'impact des facteurs nutritionnels sur la mise en route de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien à la puberté qui requiert un poids (47 kg) ou une masse grasse critique et on a pu observer au cours du dernier siècle

une avance de l'âge pubertaire avec l'amélioration des conditions nutritionnelles. Même si aujourd'hui, en France, les médecins de la reproduction sont plus souvent confrontés dans la prise en charge de l'infertilité à l'obésité et au surpoids qui touchent respectivement 15 % et 25 % des femmes en âge de reproduction [1] qu'à la maigreur par troubles du comportement alimentaire (anorexie mentale et/ou boulimie qui atteint 1 à 5 % des jeunes femmes) [2], la prise en compte de ces facteurs nutritionnels est impérative.

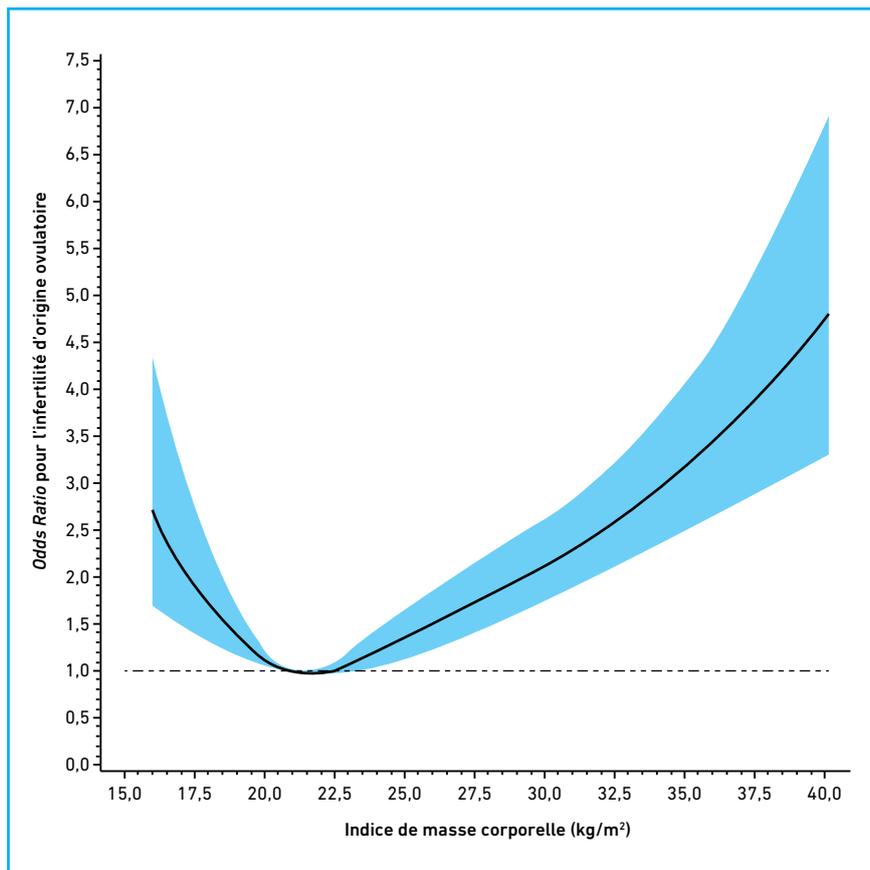
En effet, 1 couple sur 6 est infertile et 1 couple sur 10 a recours à des traitements inducteurs de l'ovulation ou à des techniques d'assistance médicale à la procréation. Si ces traitements sont efficaces, ils sont néanmoins coûteux et une prise en charge nutritionnelle associée permet d'améliorer leur efficacité. De plus, les facteurs nutritionnels dans leur impact sur la fertilité ont la spécificité d'être modifiables, réversibles et

d'avoir un effet transgénérationnel. En effet, le niveau de nutrition maternelle pendant la grossesse influence non seulement le développement fœtal mais aussi la susceptibilité à certaines maladies à l'adolescence ou à l'âge adulte. C'est le concept de DOHaD [3] pour "Developmental Origin of Health and Diseases", qui met en évidence l'influence de l'environnement à long terme sur la santé et les capacités reproductives par le biais de l'épigénétique.

Un exemple intéressant est celui de la famine de l'hiver 1944-1945 aux Pays-Bas pendant la Seconde Guerre mondiale. Les femmes sévèrement exposées à cette famine entre l'âge de 3 et 13 ans ont vu leurs capacités reproductives ultérieures altérées alors que celles exposées *in utero* ont eu davantage de succès reproductif que celles nées dans les 2 ans précédant ou suivant cette famine. Néanmoins, elles ont présenté à l'âge adulte davantage de pathologies métaboliques et cardiovasculaires. Lorsque l'environnement est modifié à certaines périodes cruciales comme au moment de la conception, pendant la grossesse et en période postnatale précoce, il influence à long terme la survenue de maladies.

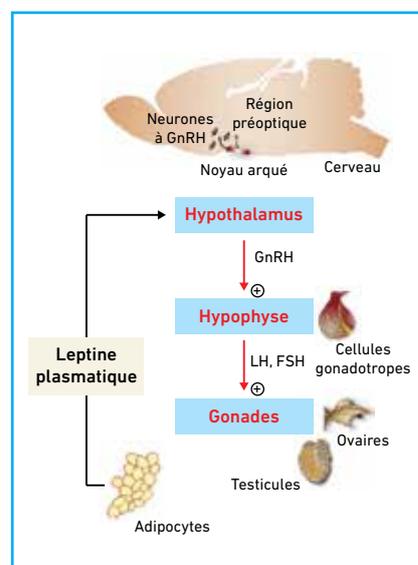
## Poids, masse grasse et ovulation

L'impact négatif du poids sur l'ovulation a été mis en évidence dès 1994 [4] dans une grande étude américaine (*Nurses Health Study*) menée sur 18 555 infirmières mariées sans antécédents. Le risque d'infertilité par troubles de l'ovulation (**fig. 1**) augmente, d'une part, dès que l'indice de masse corporelle (IMC) descend en dessous de 20 (ce sont les aménorrhées centrales liées à l'anorexie) et, d'autre part, lorsque l'IMC dépasse 25 (ce sont les anovulations liées au syndrome des ovaires polykystiques). Cette étude montrait pour la première fois que la part du surpoids était 2 fois plus importante que celle du sous-poids dans les troubles de l'ovulation.



**Fig. 1 :** Influence de l'indice de masse corporelle sur le risque d'infertilité d'origine ovulatoire d'après les résultats de l'étude de santé des infirmières américaines.

Cependant, le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien est plus dépendant de la balance énergétique que du poids lui-même. Les états de maigreur constitutionnelle ne s'accompagnent pas toujours d'anomalies du cycle si l'apport calorifique reste large. À l'inverse, des aménorrhées centrales peuvent se rencontrer chez des femmes de poids normal mais ayant une alimentation sélectivement restreinte en matières grasses. Les mécanismes par lesquels les signaux nutritionnels régulent la fonction gonadotrope ne sont pas totalement élucidés mais ils font intervenir une régulation hypothalamique et supra-hypothalamique de la sécrétion de GnRH par la leptine (**fig. 2**), l'insuline et le système des facteurs de croissance insulinoïque (IGF), les systèmes dopaminergiques et opioïdes, et d'autres neuro-



**Fig. 2 :** Rôle de la leptine sécrétée par les adipocytes sur le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien.

## Reproduction

médiateurs centraux. Chez les femmes anovulatoires de faible poids, les taux de leptine sont bas et l'injection de leptine peut rétablir une pulsativité normale de la GnRH, voire une ovulation [5]. Si l'anovulation est responsable de l'infertilité, après retour à un poids normal, l'ovulation se rétablit et la fertilité de ces patientes est normale [6].

### Diagnostic des troubles du comportement alimentaire

Il se fait par l'interrogatoire de la patiente en retraçant l'évolution du statut pondéral au cours des dernières années, en l'interrogeant sur ses habitudes alimentaires à la recherche d'une sélectivité alimentaire avec éviction des apports lipidiques ou de crises d'ingestion alimentaire massive suivies de vomissements provoqués ou de purges (laxatifs, lavements, diurétiques), en recherchant un maintien du poids par une activité physique intensive, une perturbation de l'image corporelle, un hyperinvestissement professionnel. Il n'est pas inutile de s'appuyer sur l'interrogatoire du conjoint pour rechercher ces signes.

Un outil simple est le questionnaire SCOFF-F (**tableau I**) qui a une sensibilité et une spécificité supérieures à 94 % et une valeur prédictive positive et négative de 65 et 99 % respectivement [7].

- |   |   |
|---|---|
| 1 | Vous êtes-vous déjà fait vomir parce que vous ne vous sentiez pas bien "l'estomac plein" ?      |
| 2 | Craignez-vous d'avoir perdu le contrôle des quantités que vous mangez ?                         |
| 3 | Avez-vous récemment perdu plus de 6 kg en moins de 3 mois ?                                     |
| 4 | Pensez-vous que vous êtes trop grosse alors que les autres vous considèrent comme trop mince ?  |
| 5 | Diriez-vous que la nourriture est quelque chose qui occupe une place dominante dans votre vie ? |

**Tableau I :** Questionnaire SCOFF-F pour le diagnostic des troubles du comportement alimentaire. Deux réponses positives suffisent au diagnostic.

#### Trois critères

1. Restriction alimentaire conduisant à un poids corporel significativement bas en fonction de l'âge, du sexe, de la trajectoire développementale ainsi que de la santé physique.
2. Peur intense de prendre du poids ou de devenir grosse, ou comportements persistants allant à l'encontre de la prise de poids, alors que le poids est significativement bas.
3. Altération de la perception du poids ou de la forme de son propre corps, influence excessive du poids ou de la forme corporelle sur l'estime de soi, ou manque persistant de reconnaître la gravité relative à la maigreur actuelle.

#### Degré de sévérité (IMC)

Léger	IMC $\geq 17$ kg/m <sup>2</sup>
Modéré	IMC 16-16,99 kg/m <sup>2</sup>
Sévère	IMC 15-15,99 kg/m <sup>2</sup>
Extrême	IMC < 15 kg/m <sup>2</sup>

**Tableau II :** Diagnostic de l'anorexie mentale (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V*). IMC : indice de masse corporelle.

L'interrogatoire suffit à poser le diagnostic clinique d'anorexie (**tableau II**) dans sa forme restrictive pure ou dans sa forme boulimique. Si l'aménorrhée n'est plus un critère diagnostique requis, c'est elle qui, une fois la phase aiguë de la maladie passée, va conduire la femme à consulter pour infertilité.

### Diagnostic de l'anovulation hypothalamique fonctionnelle (AHF)

Le diagnostic se pose devant :

- Un environnement métabolique et/ou psychique évocateur :
  - hypométabolisme lié à un apport alimentaire restrictif et/ou à une dépense énergétique excessive ;
  - contexte psychologique fragile.
- Un tableau clinique évocateur :
  - acrocyanose des extrémités ;
  - IMC (valeurs normales basses) ;
  - faible masse grasse.

- Un bilan hormonal typique :
  - LH et E2 : valeurs basses ;
  - FSH, androgènes et PRL : valeurs normales.

### Les marqueurs de la réserve ovarienne

L'évaluation de la réserve ovarienne, hormone antimüllérienne (AMH) et compte des follicules antraux (CFA) est classiquement comparable à celle d'une population témoin [8] et n'est donc pas requise pour le diagnostic. Néanmoins, il est important d'évaluer la réserve ovarienne pour la prise en charge thérapeutique. En effet, il est possible d'observer un profil comparable à un syndrome des ovaires polykystiques dans 30 à 50 % des AHF [9]. La présence de marqueurs de réserve ovarienne élevés ne doit pas modifier le diagnostic d'AHF ni l'indication du traitement par la pompe à GnRH, mais doit faire adapter la posologie de départ avec des pulses plus faibles de GnRH.

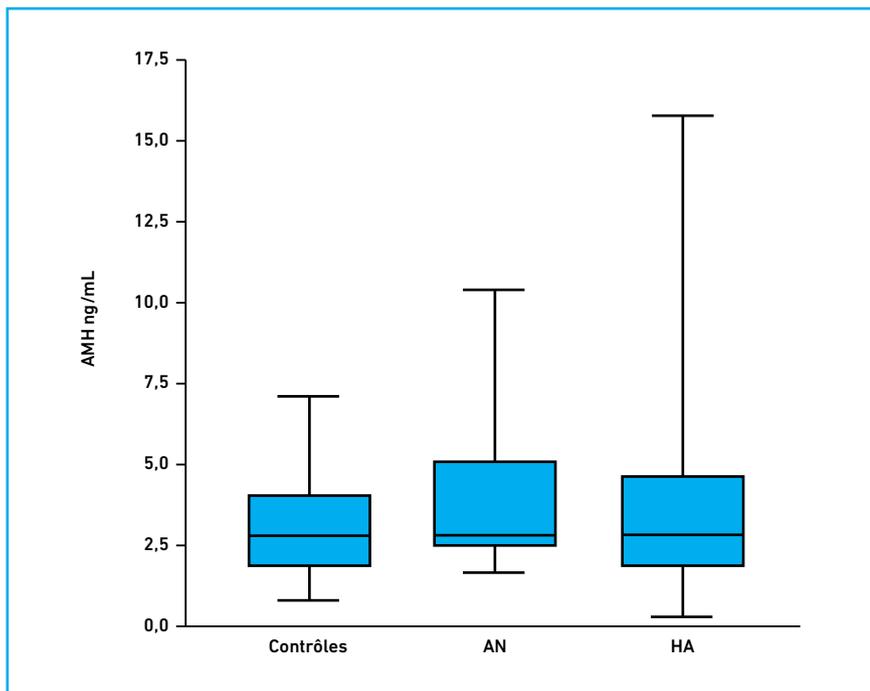
À l'inverse, en cas d'aménorrhée hypothalamique profonde, comme dans les causes génétiques, l'AMH peut être faussement basse [10], car le nombre des follicules en croissance est réduit sans que le stock folliculaire soit abaissé (ce n'est donc pas une insuffisance ovarienne). L'AMH va se normaliser sous pompe à GnRH avec un premier cycle souvent plus long que pour les formes fonctionnelles (**fig. 3**).

### Les indications du traitement inducteur de l'ovulation

La mise en place d'un traitement inducteur de l'ovulation se justifie devant la persistance d'une anovulation malgré le retour à un poids proche de la normale après avoir éliminé les autres causes d'anovulation et pris un éventuel avis endocrinologique pour explorer et maîtriser les causes tumorales, traumatiques, infectieuses ou infiltratives et

## POINTS FORTS

- Les troubles du comportement alimentaire doivent être dépistés à l'interrogatoire devant toute femme en sous-poids consultant pour infertilité.
- Le tableau clinique d'anovulation hypothalamique fonctionnelle est caractéristique avec un contexte psychologique évocateur, un indice de masse corporelle bas et un profil hormonal avec LH basse.
- La prise en charge des troubles du comportement alimentaire doit se faire de façon pluridisciplinaire avec un contrat de poids avant la mise en route d'un éventuel traitement inducteur de l'ovulation.
- La grossesse doit être considérée comme une grossesse à risque en particulier si le poids de départ reste limite ou si la prise de poids pendant la grossesse est insuffisante.



**Fig. 3 :** Concentration d'AMH (moyennes, interquartile et valeurs extrêmes) chez les patientes atteintes d'anorexie mentale (AN) comparée aux autres aménorrhées hypothalamiques (HA) et aux patientes contrôles.

éliminer les causes génétiques ou congénitales. Il ne faudra pas hésiter à envisager une IRM au moindre doute (profil atypique à l'interrogatoire, FSH basse ou effondrée, prolactine élevée, antécédents familiaux, contexte psychologique non

pathognomonique) même s'il n'existe aucune recommandation écrite à ce jour. L'efficacité de la pompe à GnRH est excellente mais le poids reste un facteur pronostique de conception [11]. Le taux d'ovulation est supérieur à 90 % avec

un taux de grossesse par cycle de l'ordre de 25 %. Le taux cumulé de grossesse est de 70 à 100 % à 6 cycles avec peu de grossesses multiples (< 5 % de grossesses gémellaires).

L'alternative en l'absence de pompe à GnRH est l'induction par gonadotrophines qui comporte 3 spécificités sur ce terrain :

- tout d'abord, la nécessité d'utiliser des gonadotrophines ayant une activité LH avec idéalement un rapport FSH/LH égal à 2 [12] plutôt que les HMG classiques qui apportent autant de FSH que de LH ;
- ensuite, le besoin de doses de gonadotrophines parfois élevées qui traduisent la profondeur du déficit gonadotrope ;
- enfin, l'obligation d'un soutien lutéal par progestérone ou hCG pour pallier le déficit en LH responsable d'une insuffisance lutéale. L'insuffisance lutéale avec phase lutéale courte constitue parfois le seul trouble discret de l'ovulation qu'il faut savoir repérer et corriger.

### ■ L'évolution des grossesses

Sur ce terrain de troubles du comportement alimentaire, l'évolution de la grossesse est altérée avec plus de FCS du premier trimestre [13] et surtout, pour certaines études, un risque 4 fois plus élevé d'accouchement prématuré et de petit poids de naissance [14], en particulier si la prise de poids pendant la grossesse est inférieure par rapport à la population contrôlée. Cela implique par conséquent la nécessité d'un contrat de poids avant la mise en route de tout traitement inducteur de l'ovulation et un suivi rapproché de la grossesse qui doit être considérée comme une grossesse à risque. En revanche, les études où le gain de poids est équivalent aux contrôles montrent peu de différences sur les issues de grossesses [15]. Enfin, la période du post-partum est une période critique avec des risques de rechute du trouble du comportement alimentaire et un risque accru de dépression.

# I Reproduction

## BIBLIOGRAPHIE

1. ESCHWÈGE E *et al.* Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. *ObEpi*, 2012.
2. ANDREEVA VA, TAVOLACCI MP, GALAN P *et al.* Sociodemographic correlates of eating disorder subtypes among men and women in France, with a focus on age. *J Epidemiol Community Health*, 2018.
3. CHARLES MA, DELPIERRE C, BRÉANT B. Developmental origin of health and adult diseases (DOHaD): evolution of a concept over three decades. *Med Sci (Paris)*, 2016;32:15-20.
4. RICH-EDWARDS JW, GOLDMAN MB, WILLETT WC *et al.* Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol*, 1994;171:171-177.
5. WELT CK, CHAN JL, BULLEN J *et al.* Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*, 2004;35:987-997.
6. LINNA MS, RAEVUORI A, HAUKKA J *et al.* Reproductive health outcomes in eating disorders. *Int J Eat Disord*, 2013;46:826-833.
7. GARCIA FD, GRIGIONI S, CHELALI S *et al.* Validation of the French version of SCOFF questionnaire for screening of eating disorders among adults. *World J Biol Psychiatry*, 2010;11:888-893.
8. LUISI S, CIANI V, PODFIGURNA-STOPA A *et al.* Serum anti-Müllerian hormone, inhibin B and total inhibin levels in women with hypothalamic amenorrhea and anorexia nervosa. *Gynecol Endocrinol*, 2012;28:34-38.
9. ROBIN G, GALLO C, CATTEAU-JONARD S *et al.* Polycystic ovary like abnormalities in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012;97:4236-4243.
10. BRY-GAULLARD H, LARRAT-LEDoux F, LEVAILLANT JM *et al.* Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Morphology in Women With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism/Kallmann Syndrome: Effects of Recombinant Human FSH. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017;102:1102-1111.
11. BRAAT DD, SCHOEMAKER R, SCHOEMAKER J. Life table analysis of fecundity in intravenously gonadotropin-releasing hormone-treated patients with normogonadotropic and hypogonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril*, 1991;55:266-271.
12. PAPALEO E, ALVIGGI C, COLOMBO GL *et al.* Cost-effectiveness analysis on the use of rFSH + rLH for the treatment of anovulation in hypogonadotropic hypogonadal women. *Ther Clin Risk Manag*, 2014;10:479-484.
13. BULIK CM, SULLIVAN PF, FEAR JL *et al.* Fertility and reproduction in women with anorexia nervosa: a controlled study. *J Clin Psychiatry*, 1999;60:130-135.
14. KOUBAA S, HÄLLSTRÖM T, LINDHOLM C *et al.* Pregnancy and neonatal outcomes in women with eating disorders. *Obstet Gynecol*, 2005;105:255-260.
15. MICALI N, DOS-SANTOS SILVA I, DE STAVOLA B *et al.* Fertility treatment, twin births, and unplanned pregnancies in women with eating disorders: findings from a population-based birth cohort. *BJOG*, 2014;121:408-416.

---

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## ■ Obstétrique

# Maladie de Willebrand et grossesse

**RÉSUMÉ:** La maladie de Willebrand (MW) est une maladie hémorragique constitutionnelle très hétérogène sur le plan moléculaire, mais aussi au niveau du mode de transmission et des manifestations cliniques. Dans les formes sévères, le risque d'hémorragie est plus élevé lors des gestes invasifs et de l'accouchement, ce qui nécessite une prise en charge thérapeutique spécifique. Un protocole thérapeutique devra en effet être mis en place si les taux de facteurs sont inférieurs à 50 UI/dL, puis ils seront maintenus à ce niveau pendant le post-partum, sur une durée qui varie selon la voie d'accouchement.

Toute grossesse doit faire l'objet d'un suivi multidisciplinaire, au sein d'une maternité adaptée à la sévérité de la maladie. Le recours à l'analgésie péridurale est contre-indiqué dans les MW de types 2 et 3, et dans le type 1 si les taux de facteurs ne se sont pas normalisés. Les mesures de *monitoring* fœtal invasif et les manœuvres obstétricales traumatiques doivent être évitées. Chez le nouveau-né à risque de MW sévère, le dépistage peut être effectué à la naissance.



**C. PARIS**  
Service d'hémostase clinique,  
CHRU, LILLE.

La maladie de Willebrand (MW) est due à un défaut génétique de la concentration ou de la fonction du facteur Willebrand (VWF), essentiel à l'hémostase primaire et à la coagulation. Le VWF permet l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium vasculaire des vaisseaux lésés, étape essentielle de la coagulation, et transporte le facteur VIII. La maladie est caractérisée par un mode de transmission et une présentation clinique et biologique très hétérogènes. En effet, si les anomalies biologiques isolées sont probablement les anomalies constitutionnelles de l'hémostase les plus fréquentes, les formes symptomatiques de la MW sont rares, touchant sans doute moins de 10 000 patients en France.

La prévalence de la forme sévère (MW de type 3) a été estimée entre 0,5 et 5 par million d'habitants.

Le diagnostic repose sur l'association d'un syndrome hémorragique cutanéomuqueux (personnel) (avec parfois des antécédents familiaux) à des anomalies biologiques. Une classification des diffé-

rentes formes de la maladie existe pour orienter la prise en charge, elles sont de trois types : le type 1 (le plus fréquent) correspond aux déficits quantitatifs modérés, le type 3 aux déficits quantitatifs sévères, et les types 2 aux déficits qualitatifs, divisés en 4 sous-types (2A, 2B, 2N et 2M). Les types 1, 2A, 2B et 2M sont en très grande majorité de transmission autosomale dominante, tandis que les types 2N et 3 sont de transmission autosomale récessive (**tableau I**) [1].

Alors que la transmission génétique autosomale prédit que les deux sexes héritent d'allèles *VWF* mutés dans la même proportion, il y a une plus grande fréquence de formes symptomatiques chez les femmes en raison du défi hémostatique représenté par la menstruation, la grossesse et l'accouchement.

### ■ Précautions avant la grossesse

Avant la conception, le risque hémorragique doit être discuté avec les patientes atteintes de MW, et toute grossesse, quel que soit le type de MW, doit faire l'objet

## Obstétrique

Types	Fréquences	Mécanismes	Transmission
Type 1	70-80 %	Déficit quantitatif partiel en VWF	Dominante
Type 2 A	20 %	Défaut des multimères de haut poids moléculaire	Dominante (ou récessive)
Type 2 B		Augmentation de l'affinité du VWF pour la GPIIb plaquettaire	Dominante
Type 2M		Défaut d'interaction du VWF avec les plaquettes ou le sous-endothélium	Dominante
Type 2 N		Diminution importante de l'affinité du VWF pour le FVIII	Récessive
Type 3	Rare (3-5/1 million)	Déficit quantitatif quasi-total en VWF	Récessive

**Tableau 1 :** Classification de la maladie de Willebrand selon Sadler [1].

d'un suivi multidisciplinaire (obstétricien, hématologiste, anesthésiste et néonatalogiste). En effet, les femmes atteintes de formes sévères de la maladie (essentiellement de type 2 et de type 3, mais également certains types 1 sévères) présentent un risque accru de complications hémorragiques au cours de la grossesse, notamment lors de l'accouchement, de la délivrance et du post-partum. Un suivi en maternité de type 2 ou 3 est recommandé dans les formes les plus sévères, en particulier le type 3. Une consultation dédiée au conseil génétique est également proposée pour les femmes qui pourraient attendre un enfant susceptible d'être atteint d'une forme sévère de MW éligible au diagnostic prénatal. Dans les formes sévères de types 1 et 2, de transmission essentiellement dominante, l'enfant à naître aura 1 risque sur 2 de présenter la même anomalie que sa mère. Enfin, à l'arrêt de la contraception hormonale, le recours aux antifibrinolytiques, à la desmopressine voire aux concentrés de VWF devra être envisagé pour traiter les éventuelles ménorragies, très fréquentes dans cette population et d'autant plus invalidantes en l'absence de traitement hormonal pour les contrôler [2, 3].

### Traitement au cours de la grossesse

Au cours de la grossesse, les taux de VWF augmentent physiologiquement à partir

de 10 ou 11 semaines d'aménorrhée pour atteindre 2 à 3 fois le taux basal à terme chez les sujets sains, avec des taux de VWF : Ag, VWF : Act et de FVIII : C augmentés aux alentours de 250 %, 200 % et 150 % respectivement au moment de l'accouchement, pour compenser le risque hémorragique inhérent à cette période. Cela pour compenser le risque hémorragique inhérent à cette période. Le dosage des taux de FVIII : C et VWF : Act ainsi que les taux de la numération plaquettaire chez les patientes de type 2B est recommandé lors de la première visite de suivi de grossesse chez les patientes connues. Mais ce dosage devra aussi être effectué en cas d'antécédents hémorragiques évocateurs à l'interrogatoire – notamment les ménorragies, les antécédents d'hémorragie du post-partum, la notion de saignement prolongé après un geste invasif ou une avulsion dentaire, ou encore des épistaxis ou des gingivorragies récurrentes [3, 4]. Le médecin pourra s'appuyer sur la réalisation d'un score hémorragique [5]. Ce diagnostic devra être confirmé après l'accouchement, lorsque les taux auront rejoint la ligne de base. Le dosage des taux de FVIII : C et VWF : Act et ceux de la numération plaquettaire est également recommandé dans la MW avant tout geste invasif, à 28 semaines d'aménorrhée puis à 34. Il s'agit ici de définir les modalités du traitement substitutif proposé pour encadrer l'accouchement des patientes dont les taux ne se sont pas

normalisés, comme dans tous les type 3, certains types 1 sévères et la majorité des types 2 où l'anomalie fonctionnelle de la molécule de VWF persiste [2, 6-8]. Chez les patientes de type 2B, une thrombopénie peut parfois apparaître ou s'aggraver du fait de l'augmentation progressive et modérée des taux de VWF pendant la grossesse. En effet, la molécule de VWF des patients de type 2B présente une hyper-affinité pour la GP1B plaquettaire et forme des agglutinats plaquettaires responsables de la thrombopénie observée. Le diagnostic de MW de type 2B est donc à évoquer devant une thrombopénie gravidique, surtout en cas d'histoire hémorragique cutanéomuqueuse (personnelle ou familiale). Il convient alors de doser les taux de FVIII : C, VWF : Ag, VWF : Act, liaison au collagène, analyse de la répartition multimérique, recherche d'une hyper-agrégation plaquettaire aux faibles concentrations de ristocétine (RIPA) et éventuellement analyse de l'exon 28 en biologie moléculaire du gène VWF [9].

Les gestes invasifs (villocentèse, amniocentèse, cerclage cervical...) doivent être encadrés par des dosages de FVIII : C et VWF : Act et par une prophylaxie adaptée, selon le type de MW et le type de geste, par concentré de VWF. L'acide tranexamique n'est pas contre-indiqué pendant la grossesse [6].

Il pourrait exister dans les formes les plus sévères (MW de type 3) un risque accru de fausses couches, mais cela n'est cité dans aucune des séries publiées [2]. Concernant le risque hémorragique au cours de la grossesse, une étude a montré que 33 % des femmes enceintes avec une MW saignaient durant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse [10].

### Traitement pendant l'accouchement

Le recours à l'analgésie péridurale est possible pour le type 1 chez les femmes dont les taux de FVIII et VWF : RCo sont

supérieurs à 50 UI/dL. En revanche, cela n'est pas recommandé chez les types 2 et contre-indiqué chez les types 3 dans l'état actuel des connaissances [2, 6, 9].

Dans le type 1, chez les femmes dont les taux de FVIII : C et VWF : Act sont supérieurs à 50 UI/dL, l'accouchement peut se faire sans recours systématique à un traitement préventif. Si les taux restent inférieurs à 50 UI/dL, on proposera un traitement substitutif systématique par injection de concentrés de VWF, ou bien de desmopressine après clampage du cordon – s'il a été évalué en amont de la grossesse que la patiente répondait bien à cette thérapeutique. Il faut néanmoins garder à l'esprit que la desmopressine est à employer avec précaution, car la restriction hydrique nécessaire à cause du risque d'hyponatrémie sévère (750 mL à 1 litre par 24 heures) est rarement applicable dans le péripartum. Dans les types 2 et 3, on proposera un traitement substitutif systématique par injection de concentrés de VWF. L'objectif est de maintenir un taux de FVIII : C et VWF : Act supérieur à 50 UI/dL pour une durée d'au moins 3 jours si l'accouchement a eu lieu par voie basse, d'au moins de 5 jours dans le cas d'une césarienne, voire respectivement de 5 et 7 jours dans les formes les plus sévères (types 3). Différentes recommandations nationales proposent des schémas de prise en charge, résumés dans le **tableau II** (doses, durées, suivis du traitement).

Le choix de la voie d'accouchement (voie basse ou césarienne) repose sur les données obstétricales [7]. Néanmoins,

celui-ci doit être le moins traumatique possible, en évitant un travail prolongé. Le recours aux manœuvres obstétricales potentiellement traumatiques (l'utilisation de ventouses, en particulier) est à éviter autant que possible, de même que les mesures de *monitoring* fœtal invasif (électrodes sur le scalp) en raison du risque de complications hémorragiques périnatales pour l'enfant à naître (hémorragie intracrânienne) et pour la mère [9]. L'administration de vitamine K chez le

## POINTS FORTS

- Avant la conception, le risque hémorragique doit être discuté avec les patientes atteintes de la maladie de Willebrand (MW), et un conseil génétique doit être donné. La MW de type 3 est éligible au diagnostic prénatal.
- Toute grossesse doit faire l'objet d'un suivi multidisciplinaire : en maternité de niveau 3 dans les formes les plus sévères, à la fois clinique et biologique en début de grossesse, avant tout geste invasif, et au cours du 3<sup>e</sup> trimestre avant 34 semaines d'aménorrhée.
- Les gestes invasifs et l'accouchement doivent être encadrés par un protocole substitutif si les taux de facteurs sont inférieurs à 50 UI/dL, puis ils seront maintenus à ce niveau pendant au moins 3 jours après un accouchement par voie basse et 5 jours après une césarienne.
- Le recours à l'analgésie péridurale reste contre-indiqué dans les MW de type 2 et 3, et dans le type 1 si les taux de facteurs ne se sont pas normalisés.
- Les mesures de *monitoring* fœtal invasif, les manœuvres obstétricales traumatiques et les injections intramusculaires doivent être évitées autant que possible, et le dépistage peut être effectué sur sang de cordon pour les nouveau-nés à risque de MW sévère.

nouveau-né doit être prescrite *per os*. Elle peut, si nécessaire, être effectuée par voie intramusculaire, sauf s'il est à risque de MW de type 3 [6]. Chez un enfant susceptible d'être atteint de MW de type 3, un diagnostic sur sang de cordon est proposé ; dans les autres cas, les taux de VWF étant surévalués en période néonatale, les tests diagnostiques ne sont réalisés qu'après l'âge de 2 ans, ou plus tôt en cas de procédure invasive ou de syndrome hémorragique [12].

### ■ Suivi post-partum

Le taux de VWF atteint son maximum 12 heures après l'accouchement (environ 240 UI/dL de VWF : Ag et 200 UI/dL de VWF : Act chez les sujets sains) puis il diminue rapidement au cours de la première semaine du post-partum, avec un retour au taux de base possible dès 72 heures post-partum. Ces taux sont

Pays	Protocoles substitutifs
États-Unis [2]	Cible : FVIII : C et VWF : Act > 50 UI/dL en prépartum et pendant 3 à 5 jours post-partum.
Italie [11]	Types 1 et 2 : risque minimal si FVIII : C et VWF : Act > 30 UI/dL. Type 3 : cible FVIII : C > 50 UI/dL ; 50 UI/kg/24h pendant 3 à 4 jours.
Pays-Bas [8]	Cible : FVIII : C et VWF : Act > 50 UI/dL.
Royaume-Uni [6]	Cible : VWF : Act > 50 UI/dL en prépartum et pendant plusieurs jours post-partum. Plaquettes > 50 G/L.

**Tableau II :** Recommandations nationales concernant la prise en charge du péri- et du post-partum.

## I Obstétrique

bien plus bas chez les patientes atteintes de MW, qui risquent davantage une hémorragie du post-partum et un hématome périnéal (risque de 16 à 29 % les premières 24 h et de 22 à 29 % au-delà, contre 3 à 5 % pour la population générale) [10, 11]. Ce surrisque persiste malgré une prophylaxie adaptée [13]. L'incidence des hémorragies retardées du post-partum est 15 à 20 fois supérieure à celle de la population générale, elles surviennent en moyenne à 15,7 ± 5,2 jours post-partum. La prescription d'acide tranexamique en cas de lochies abondantes (*per os* 15-25 mg/kg/j réfracté en 3 prises) peut être proposée, conjointement à la prescription d'un traitement œstrogénostatif. Son utilisation est possible au cours de l'allaitement maternel. Un traitement substitutif prophylactique (de 40 à 60 UI/kg de concentrés de VWF, 2 à 3 fois par semaine) peut être discuté en relais chez les patientes de type 3. Une attention particulière doit donc être apportée à ces patientes, avec un contact hebdomadaire pendant les premières semaines du post-partum [2, 6, 7, 9].

Le recours aux AINS à visée antalgique est à éviter voire est contre-indiqué, car ils induisent des troubles des fonctions plaquettaires, donc une augmentation du risque hémorragique.

La prescription d'une thromboprophylaxie du post-partum est possible si les taux de VWF sont corrigés [6].

### BIBLIOGRAPHIE

1. SADLER JE, BUDDÉ U, EIKENBOOM JCJ *et al.* Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost JTH*, 2006;4:2103-2114.
2. NICHOLS WL, HULTIN MB, JAMES AH *et al.* Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemoph Off J World Fed Hemoph*, 2008;14:171-232.
3. REYNEN E, JAMES P. Von Willebrand Disease and Pregnancy: A Review of Evidence and Expert Opinion. *Semin Thromb Hemost*, 2016;42:717-723.
4. JAMES AH, KOUIDES PA, ABDUL-KADIR R *et al.* Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. *Am J Obstet Gynecol*, 2009;201:12.e1-8.
5. TOSETTO A, CASTAMAN G, PLUG I *et al.* Prospective evaluation of the clinical utility of quantitative bleeding severity assessment in patients referred for hemostatic evaluation. *J Thromb Haemost JTH*, 2011;9:1143-1148.
6. LAFFAN MA, LESTER W, O'DONNELL JS *et al.* The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*, 2014;167:453-465.
7. TOSETTO A, CASTAMAN G. How I treat type 2 variant forms of von Willebrand disease. *Blood*, 2015;125:907-914.
8. DE WEE EM, LEEBEEK FWG, EIKENBOOM JCJ. Diagnosis and management of von Willebrand disease in The Netherlands. *Semin Thromb Hemost*, 2011;37:480-487.
9. KRUSE-JARRES R, JOHNSEN JM. How I treat type 2B von Willebrand disease. *Blood*, 2018;131:1292-1300.
10. KADIR RA, LEE CA, SABIN CA *et al.* Pregnancy in women with von Willebrand's disease or factor XI deficiency. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998;105:314-321.
11. MANNUCCI PM, FRANCHINI M, CASTAMAN G *et al.* Italian Association of Hemophilia Centers. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfus Trasfus Sangue*, 2009;7:117-126.
12. LEE CA, CHI C, PAVORD SR *et al.* The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders – review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*, 2006;12:301-336.
13. JAMES AH, KONKLE BA, KOUIDES P *et al.* Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*, 2015;21:81-87.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## Congrès

# L'intelligence artificielle pour une prise en charge personnalisée et efficace en assistance médicale à la procréation

S. HAMAMAH\*, S. MALLARD\*\*

\*Département de Biologie de la reproduction AMP/DPI, Hôpital Arnold de Villeneuve, INSERM U847, MONTPELLIER.

\*\*Disrupt Agency.

Pendant les années 1980, on cherchait à rattacher une fonction biologique à un gène donné, on pensait pouvoir tout expliquer une fois l'ensemble du génome décrypté. Malheureusement, tout n'est pas résolu. Les études du génome comportent des limites, notamment liées au fait qu'elles ne permettent pas, à elles seules, de saisir toute la complexité du fonctionnement cellulaire car plusieurs informations fondamentales pour la compréhension des systèmes biologiques échappent totalement à leur champ d'investigation. Alors que les années 1990 ont été nommées "la décennie du cerveau", nous sommes aujourd'hui entrés dans l'ère de la "grande biologie" et de l'intelligence artificielle dans laquelle on s'applique à analyser les "big data" pour étudier simultanément l'ensemble des transcrits (transcriptomics), des protéines (proteomics) ou métabolites (metabolomics) par des approches dites à haut débit. Le but est d'obtenir des algorithmes capables de nous aider à prendre des décisions médicales et par conséquent à individualiser la prise en

charge. Ces technologies "omics" permettent une véritable prise en charge personnalisée en assistance médicale à la procréation (AMP) avec une vision d'ensemble qualitative, quantitative et même fonctionnelle.

L'étude du transcriptome (ensemble des transcrits d'un ovocyte, sperme, embryons, cellules endométriales, cellules du cumulus), à l'aide de puces à ADN et du protéome (ensemble des protéines) après électrophorèse bidimensionnelle, sont les techniques les plus utilisées. Par similitude, la métabolomics, développée plus récemment, étudie le métabolome, qui regroupe l'ensemble des métabolites présents dans un échantillon biologique (ovocyte, milieu de culture, liquide folliculaire...). D'une façon générale, les sciences "omics" regroupent plusieurs disciplines et compétences, comme la biologie, la chimie, la spectrométrie de masse, les statistiques et la bio-informatique.

### Mais, qu'apportent les omics à l'AMP?

Les omics offrent des perspectives nombreuses et prometteuses :

- la réduction de la fréquence des grossesses multiples en fécondation *in vitro* (FIV) ;
- l'amélioration des conditions de culture *in vitro* des embryons en FIV ou en maturation *in vitro* (MIV) ;
- le choix objectif des embryons à fort potentiel implantatoire ;

- le choix du jour de transfert ;
- l'évaluation de l'effet protocole de stimulation ovarienne contrôlée.

Pour de nombreux couples, on obtient plusieurs embryons de caractéristiques morphologiques identiques. Or, ces critères morphologiques tant de l'ovocyte que de l'embryon sont imparfaits [1]. Dans toutes ces situations, se pose alors la question de l'appréciation du potentiel implantatoire des embryons obtenus. Ainsi, aujourd'hui, le biologiste en AMP doit plus que jamais mettre en œuvre des critères pertinents prédictifs de l'implantation ; critères issus de moyens d'investigation non invasifs et applicables en pratique quotidienne. Bien que le développement embryonnaire précoce soit encore mal connu au niveau moléculaire, l'utilisation de l'omics devrait permettre une avancée majeure dans la compréhension de la première semaine de la vie humaine, la définition de la compétence ovocytaire et embryonnaire, ainsi que dans l'identification de biomarqueurs pertinents et fiables de la qualité ovocytaire et embryonnaire. Ces techniques devraient augmenter le taux de succès des FIV, tout en diminuant les risques de grossesse multiple en réduisant la nécessité d'implanter simultanément plusieurs embryons.

Les environnements ovocytaire et embryonnaire ont fait l'objet d'une attention particulière ces dernières

## I Congrès

années, qu'il s'agisse de l'expression de certains gènes ou de protéines au niveau des cellules folliculeuses entourant l'ovocyte ou de la présence de certains métabolites dans le milieu de culture des embryons. Les cellules folliculeuses partagent le même environnement folliculaire que l'ovocyte auquel elles sont associées. Ainsi, l'analyse de l'expression de gènes au sein de ces cellules peut fournir une indication du micro-environnement dans lequel l'ovocyte a mûri. L'approche indirecte du profil d'expression des gènes du cumulus ou de la granulosa est un moyen non invasif permettant d'évaluer les capacités d'un ovocyte à donner un embryon évolutif susceptible de s'implanter et de donner une grossesse. Plusieurs équipes ont utilisé l'approche transcriptomique pour étudier le profil transcriptionnel au sein des cellules folliculeuses chez la femme [2-4]. Le profil d'expression génique de ces cellules met en évidence des biomarqueurs permettant de prédire la compétence ovocytaire [3-5] et/ou la qualité embryonnaire [6-7] et permettant même de discriminer les embryons ayant abouti à une grossesse ou non [8-11].

L'intérêt de certaines équipes s'est porté sur la proteomics *via* l'analyse biochimique du fluide folliculaire humain obtenue lors de cycles stimulés, dans le but de mettre en évidence des différences significatives en concentrations de stéroïdes, facteurs de croissance, enzymes et cytokines au sein des follicules au moment de la ponction ovocytaire [12]. D'autres ont rapporté la présence d'une relation entre le potentiel d'implantation d'embryon et le niveau des cytokines dans le liquide folliculaire d'ovocyte qui a donné naissance à cet embryon [13].

L'approche metabolomics repose sur l'identification par l'utilisation de la résonance magnétique nucléaire (RMN) *in vitro* de certains métabolites dans le milieu de culture dans lequel l'embryon a été obtenu *in vitro*. Quelques équipes ont pu obtenir des profils métabolomiques de l'embryon humain permettant

de déterminer le potentiel implantaire d'un embryon. Dans ces études, les auteurs notent l'existence d'une corrélation entre la probabilité d'implantation et certaines propriétés mesurables dans le milieu de culture [14, 15].

Les techniques omics nécessitent encore de nombreux efforts en bio-informatique. Toutefois, la mise en œuvre de ces nouvelles méthodologies implique la mise en place de plateformes technologiques collectives et communes à différentes problématiques en FIV. Ces technologies pourront ainsi garantir non seulement une stabilité des résultats en FIV mais également une amélioration du taux de succès pour une médecine qui coûte de plus en plus cher tant à la société qu'aux couples demandeurs.

En parallèle, la médecine est en train de vivre un bouleversement avec l'arrivée de l'intelligence artificielle. Depuis les débuts de l'informatique, l'intelligence artificielle était un vieux rêve. Puisque des machines calculent plus vite et mieux que l'Homme, il allait être simple de les rendre intelligentes. En réalité, le projet allait s'avérer beaucoup plus complexe que prévu. Pendant plus de 50 ans, impossible de donner la moindre once d'intelligence aux machines, leur puissance suivait une progression exponentielle mais elles demeuraient dépendantes de l'intelligence humaine et se contentaient d'effectuer les calculs imposés par les programmeurs.

Depuis 2010, un changement d'approche a bouleversé la donne c'est le *deep learning*. En s'inspirant de l'intelligence humaine, le *deep learning* ne consiste plus à programmer des machines avec des règles fixes mais à découvrir des règles, des schémas récurrents dans des données. On nourrit l'intelligence artificielle avec un nombre important de données et l'algorithme monte dans les niveaux d'abstraction pour en tirer l'essentiel et le pertinent. Si on lui montre des photos (visages, objets, cancers...) et qu'on lui indique ce qui s'y trouve,

l'algorithme apprend, s'améliore puis finit par dépasser les performances des êtres humains pour reconnaître ce qui s'y trouve. La révolution du *deep learning* se répand dans tous les secteurs.

Dans la recherche médicale, les résultats sont impressionnants et très prometteurs bien qu'à leurs débuts. Watson, l'intelligence artificielle d'IBM, est déjà utilisée notamment pour lire et traiter des millions d'études scientifiques et trouver de nouvelles molécules qui modifient la fameuse protéine P53 très impliquée dans les cancers. La recherche biologique et médicale va être profondément transformée en suggérant des hypothèses à tester pour les chercheurs, en proposant des pistes de traitements, etc.

Le diagnostic médical sera progressivement confié à des algorithmes d'intelligence artificielle. Dès aujourd'hui, l'intelligence artificielle accompagne les médecins dans les situations les plus complexes comme dans le cas d'une patiente au Japon pour laquelle les médecins étaient incapables de poser un diagnostic : en moins de 10 minutes Watson a diagnostiqué avec succès une forme rare de leucémie. Le médecin sera d'abord aidé par l'intelligence artificielle, qui confirmera son diagnostic et le complètera en cas de doute. Puis, le médecin se reposera entièrement sur l'algorithme qui finira par avoir raison plus souvent que lui : l'expertise médicale sur le diagnostic deviendra algorithmique.

La production de connaissance médicale par l'intelligence artificielle sera de plus en plus fréquente. Déjà aujourd'hui, l'intelligence artificielle a permis presque par hasard de remarquer, en psychiatrie, que la tonalité de la voix des patients était différente en cas de dépression ou de stress post-traumatique. Impossible pour un médecin de poser un tel diagnostic avec la seule variable de la voix. L'intelligence artificielle, elle, le sait et ne se trompe pas. À terme, les algorithmes établiront des corrélations surprenantes, trop subtiles ou inattendues pour être remarquées par

des humains, sur toutes les pathologies. Récemment, un algorithme d'intelligence artificielle a été capable d'anticiper des probabilités de développement de la maladie d'Alzheimer sur des images de cerveaux, 8 à 10 ans avant les premiers signes cliniques.

Ces quelques exemples sont pour l'instant isolés, mais nous allons devoir nous y habituer puisque les algorithmes d'intelligence artificielle seront au cœur de tous les logiciels que les ordinateurs utiliseront dans les prochaines années, y compris à usage médical. Les logiciels deviendront proactifs. Ils anticiperont nos usages et sauront nous suggérer à la fois les informations pertinentes au bon moment pour prendre une décision, mais aussi les actions à effectuer en fonction de nos objectifs. L'ère de l'intelligence artificielle ne fait que commencer et engendrera des transformations profondes dans nos vies personnelles et professionnelles.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ESFANDIARI N, CLAESSENS EA, GOTLIEB L *et al.* Don't judge a book by its cover; a quintuplet pregnancy following transfer of five poor-quality embryos. *Fertil Steril*, 2008;90:2007.
2. ASSOUS S, ANAHORY T, PANTESCO V *et al.* The human cumulus-oocyte complex gene-expression profile. *Hum Reprod*, 2006;21:1705-1719.
3. ZHANG X, JAFARI N, BARNES RB *et al.* Studies of gene expression in human cumulus cells indicate pentraxin 3 as a possible marker for oocyte quality. *Fertil Steril*, 2005;83:1169-1179.
4. VAN MONTFOORT AP, GERAEDTS JP *et al.* Differential gene expression in cumulus cells as a prognostic indicator of embryo viability: a microarray analysis. *Mol Hum Reprod*, 2008;14:157-168.
5. FEUERSTEIN P, CADORET V, DALBIESTRAN R *et al.* Gene expression in human cumulus cells: one approach to oocyte competence. *Hum Reprod*, 2007;22:3069-3077.
6. MCKENZIE LJ, PANGAS SA, CARSON SA *et al.* Human cumulus granulosa cell gene expression: a predictor of fertilization and embryo selection in women undergoing IVF. *Hum Reprod*, 2004;19:2869-2874.
7. ANDERSON RA, SCIORIO R, KINNELL H *et al.* Cumulus gene expression as a predictor of human oocyte fertilisation, embryo development and competence to establish a pregnancy. *Reproduction*, 2009;138:629-637.
8. ASSOUS S, HAOUZI D, MAHMOUD K *et al.* A non-invasive test for assessing embryo potential by gene expression profiles of human cumulus cells: a proof of concept study. *Mol Hum Reprod*, 2008;14:711-719.
9. HAMEL M, DUFORT I, ROBERT C *et al.* Identification of differentially expressed markers in human follicular cells associated with competent oocytes. *Hum Reprod*, 2008;23:1118-1127.
10. HAMEL M, DUFORT I, ROBERT C *et al.* Genomic assessment of follicular marker genes as pregnancy predictors for human IVF. *Mol Hum Reprod*, 2010;16:87-96.
11. ASSOUS S, HAOUZI D, DE VOS J *et al.* Human cumulus cells as biomarkers for embryo and pregnancy outcomes. *Mol Hum Reprod*, 2010;16:531-538.
12. HAMMADEH ME, FISCHER-HAMMADEH C, GEORG T *et al.* Comparison between cytokine concentration in follicular fluid of poor and high responder patients and their influence of ICSI-outcome. *Am J Reprod Immunol*, 2003;50:131-136.
13. LÉDÉE N, LOMBROSO R, LOMBARDELLI L *et al.* Cytokines and chemokines in follicular fluids and potential of the corresponding embryo: the role of granulocyte colony-stimulating factor. *Hum Reprod*, 2008;23:2001-2009.
14. SELI E, SAKKAS D, SCOTT R *et al.* Noninvasive metabolomic profiling of embryo culture media using Raman and near-infrared spectroscopy correlates with reproductive potential of embryos in women undergoing *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*, 2007;88:1350-1357.
15. SCOTT R, SELI E, MILLER K *et al.* Noninvasive metabolomic profiling of human embryo culture media using Raman spectroscopy predicts embryonic reproductive potential: a prospective blinded pilot study. *Fertil Steril*, 2008;90:77-83.

Les auteurs n'ont pas déclaré de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

**Cet article résume le symposium des Laboratoires Genevrier qui a eu lieu le 12 septembre lors du congrès de la FFER 2018 à Lyon.**

Combien de femmes enceintes savent  
que la santé de leurs jambes est capitale ?  
**Engageons-nous ensemble contre  
la Maladie Thrombo-Embolique Veineuse  
de la grossesse.**

Dans son rapport de mars 2016, l'InVS constate que la MTEV atteint près de 2 femmes enceintes sur 1000. Le risque augmente tout au long de la grossesse et se poursuit jusqu'à 12 semaines après l'accouchement. Elle constitue la 2<sup>ème</sup> cause de mortalité maternelle directe après les hémorragies, et la seule qui n'ait pas régressé depuis 10 ans. Les récentes recommandations du CNGOF insistent sur l'importance de

prévenir la MTEV en péripartum chez les femmes ayant des facteurs de risque, notamment après césarienne. La HAS préconise la prévention systématique dès le début de la grossesse et plusieurs semaines après l'accouchement.

La compression médicale est le traitement préventif de référence recommandé. Pour réduire la MTEV, agissons auprès de nos patientes.

SIGVARIS

Neuf mois  
mes jambes  
et moi

[www.9moismesjambesetmoi.com](http://www.9moismesjambesetmoi.com)

LE SOIN PAR LE TEXTILE ACTIF

MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse ; InVS : Institut de Veille Sanitaire ; CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français ; HAS : Haute Autorité de Santé. Les produits SIGVARIS Médical sont des dispositifs médicaux de classe de risque 1 (directive 93/42 CE), fabriqués par SIGVARIS. Ils sont destinés au traitement des maladies chroniques et aiguës. Pour le bon usage, il convient d'enfiler les bas dès le réveil et au lever, sur une peau propre et sèche. Indications : varices de plus de 3 mm (stade C2), après chirurgie ou sclérothérapie des varices de plus de 3 mm, pendant 4 à 6 semaines, grossesse et 6 semaines après l'accouchement (6 mois après une césarienne), en superposition pour atteindre des pressions supérieures. Contre-indications : artériopathie oblitérante, insuffisance cardiaque décompensée, dermatose suintante ou eczématisée, intolérance aux matières utilisées. Remboursement inscrit sur la base LPPR prévue par l'article L.165-1 du Code de la Sécurité Sociale. Ces dispositifs sont des produits de santé réglementés qui portent, au titre de cette réglementation, le marquage CE. Lisez attentivement la notice d'utilisation. Septembre 2016. © Copyright by SIGVARIS, Saint-Just Saint-Rambert. SIGVARIS is a registered trademark of SIGVARIS, St Gallen/Switzerland, in many countries worldwide.